

**BEEINFLUSSBARKEIT
DER HORMONALEN TÄTIGKEIT DER
NEBENNIERENRINDE DURCH BÄDER
IM HINBLICK AUF ASPEKTE DER
RHEUMAPATHOPHYSIOLOGIE**

Werner Kienle

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Kreiskrankenhaus Starnberg
Direktor: Prof. Dr. K. Stuhlfauth

BEEINFLUSSBARKEIT DER HORMONALEN
TÄTIGKEIT DER NEBENNIERENRINDE
DURCH BÄDER IM HINBLICK AUF
ASPEKTE DER RHEUMAPATHOPHYSIOLOGIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner K i e n l e
aus
München
Jahr
1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Stuhlfauth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1975



Meinen Eltern

INHALT

	Seite
A) EINLEITUNG	1
B) ASPEKTE ZUM RHEUMATISMUS	2 - 20
C) METHODIK	21 - 30
D) ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG	31 - 36
E) DISKUSSION	37 - 63
F) ZUSAMMENFASSUNG	64 - 65
G) LITERATURVERZEICHNIS	66 - 74
H) ABBILDUNGEN	75 - 83

A) EINLEITUNG

Im Mittelpunkt der Behandlungsversuche bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises steht seit altersher die Balneologie. Bis heute wissen wir noch zu wenig naturwissenschaftlich Exaktes über die biochemisch physiologische Wirkung der Bädertherapie.

Die entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des sogenannten Rheumatismus kommt dem Bindegewebe zu. Die Kollagen- bzw. Bindegewebserkrankung gilt als gemeinsames Symptom in der Heterogenität rheumatischer Krankheitsbilder. Die Störung des Bindegewebsstoffwechsels könnte ätiologisch oder zumindest pathogenetisch als ein wichtiger, gemeinsamer Faktor rheumatischer Erkrankungen gedeutet werden.

Entscheidend beeinflusst wird die Steuerung des Bindegewebsstoffwechsels durch das Endokrinum. Hormone der Nebennierenrinde spielen dabei eine wichtige Rolle. Seit der Entdeckung des Cortisons wird es in der Rheumatherapie eingesetzt.

Als ein ätiologischer Faktor erscheint eine Fehleinstellung endogener hormonaler Regulationsvorgänge denkbar, eine Störung, die durch Bäderreize normalisiert werden könnte.

Daraus ergibt sich die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Fragestellung nach einer grundsätzlichen Beeinflussung der Nebennierenrinde durch Bäder.

B) ASPEKTE ZUM RHEUMATISMUS

I) Historisches:

Die Begriffe "Rheuma" und "Katarrhos" (= Fluß, Herabfluß) tauchen erstmals im Corpus hippocraticum (460 - 377 v. Chr.) auf. Damit war die humoralbiologische Vorstellung von der elementaren Bedeutung der vier Kardinalsäfte - Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle - für Leben, Gesundheit und Krankheit verbunden.

Ein die kalte Feuchtigkeit repräsentierendes Element, das "Phlegma" würde als Schleim aus dem Gehirn ausfließen und so zur Krankheit führen.

Schon mit dem hippokratischen Rheumabegriff wurde also keine bestimmte Krankheitsgruppe umschrieben.

Bis ins 16. Jahrhundert dauert im großen und ganzen die Humoralbiologie an - durch Araber, Römer und andere europäische Kulturvölker von den Griechen übernommen.
(42, 43, 54)

Um 1600 prägte Ballonius den Begriff Rheuma als Schmerzen von wechselndem Charakter in äußeren Körperteilen, besonders Gelenken und Muskeln (5).

Anfang des 19. Jahrhunderts erkannte man im Rheumatismus einen entzündlichen Prozeß im Bindegewebe.

Als Aschoff das rheumatische Granulom entdeckte, begann 1904 die neuzeitliche Lehre vom Rheumatismus. 1913 folgte die Theorie Weintrauds, die im Gelenkrheumatismus ein allergisches Geschehen gegen Streptokokken erkannte.

Morphologische Studien 20 Jahre später von Vaubel und Junghans erhärteten diese Theorie.

einen neuen Aspekt zu Pathogenese und Ätiologie des Rheumatismus liefert 1936 die Adaptationstheorie Selyes. Jeder äußere Reiz, ein Stress, führe zu einer spezifischen Allgemeinreaktion. Im Rahmen dieser Reaktion komme es bei wiederholter, ungünstiger Stresseinwirkung zu einer Änderung der Reaktionslage des Organismus und damit u.a. zu einer Fehleinstellung des Endokrins. Der Körper ist nicht mehr in der Lage, sich an die verschiedensten Belastungen zu adaptieren. Nachdem das Bindegewebe zu einem entscheidenden Teil durch das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System beeinflusst wird, sieht Selye so auch im Rheumatismus eine Adaptations-erkrankung (57).

1949 rückt durch die Publikationen von Hench, Kendall, Polley und Slocumb das Hypophysen-Nebennierenrinden-System noch mehr in das Zentrum der Betrachtungsweise des Rheumatismus. Erstmals war es gelungen, durch Anwendung von Cortisol bei chronischer Polyarthrititis erhebliche Therapieerfolge zu erzielen (30).

Die Balneologie war und blieb trotz dieser Erkenntnisse im Zentrum der Therapieversuche bei rheumatischen Erkrankungen.

1815 und 1827 führte von Heidler die ersten Moorbäder in dem damaligen Marienbad und Franzensbad ein, denen die Schwefelmoorbäder von Meinberg folgten (28).

Basierend auf die Theorie, die das Endokrinum in das Zentrum der Rheumabetrachtungen führte, untersuchte man mögliche Einflüsse der verschiedensten Bäder auf das hormonelle System.

II) ----- Kausalfaktoren des Rheumatismus.

Bekanntlich wird heute zwischen entzündlichen, degenerativen und extraartikulären Rheumatismusformen unterschieden. Als vierte Gruppe sei noch der symptomatische Rheumatismus bei einigen Infektions- und Stoffwechselkrankheiten erwähnt.

Tichy (62) umreißt eine der heute diskutierten Theorien über die Pathogenese rheumatischer Erkrankungen: Zu Beginn stünden Umwelteinflüsse, evtl. Infektionen, die schon aus der Kindheit stammen und wirksam bleiben. Der Organismus antwortet auf Grund einer gestörten immunbiologischen Homöostase statt der Bildung spezifischer Antikörper mit Antigen-Antikörper-Komplexen. Aus unerklärten Ursachen ist das Immunsystem nicht mehr in der Lage, körpereigene Substanzen zu erkennen. Sie werden als Fremddantigene fehlgedeutet. Daraus resultiert eine zelluläre und humorale autodestruktive Immunreaktion, die zu Organschäden führt. Diese würden mitausgelöst durch eine pathologische Kapillardurchlässigkeit. Nekrotisierende Arteriitis und Amyloidose kämen als Spätfolgen der Immunprozesse hinzu.

Andere Autoren sehen eine weiter gespannte Kausalität mit den entsprechenden Folgen. Alle Erkrankungen, die man unter dem Sammelbegriff "Rheumatismus" erfaßt, manifestieren sich nach Hauss und Junge-Hülsing (21) im Bindegewebe und lassen sich als biochemisch gleichartige Störungen im Mesenchymstoffwechsel nachweisen. Junge-Hülsing beschreibt zusammen mit Wagner (29) Kausalfaktoren der rheumatischen Erkrankungen.

Als erstes nennen die Autoren die unspezifischen Reizfaktoren, wie Kälte- oder Nässeinflüsse, Infekte, mechanische oder seelische Insulte, körperliche Überanstrengung,

ernährungs- und Klimafaktoren und viele andere unspezifische Reizfaktoren. Das Mesenchym spielt dabei in den Abwehrreaktionen des Organismus eine wichtige Rolle (1, 21). An einer Vielzahl experimenteller Untersuchungen weisen die oben erwähnten Autoren nach, daß die Mesenchymzellen weitgehend monoton auf die unterschiedlichsten Reizeinwirkungen reagieren und daraus eine Mesenchymstoffwechselstörung resultiert. Eine Basis für die Entstehung rheumatischer Gewebsläsionen ergebe sich aber erst bei wiederholter oder stärkerer Reizeinwirkung.

Die hormonalen Einflüsse führen Junge-Hülsing und Wagner als weitere Kausalfaktoren der Rheumapathogenese auf. Schon die Verknüpfung der Häufigkeitsgipfel rheumatischer Erkrankungen in den durch hormonale Veränderungen gekennzeichneten Lebensphasen oder der Einfluß des Diabetes mellitus auf Entstehung und Progredienz der Arthrose seien Beweise für die Beteiligung hormonaler Faktoren.

Als weitere Unterstützung ihrer Theorie führen die Autoren experimentelle Befunde an, die zeigten, daß das Mesenchym empfindlich auf hormonale Einflüsse reagiert. Der Effekt aber - ob die Hormone zu einer Stimulation oder Hemmung des Mesenchymstoffwechsels führen - hänge von zahlreichen, zusätzlichen Faktoren wie Ausgangslage des Organismus, Alter und Dosis ab. Eine hormonal bedingte Konditionierung führe die unspezifischen Noxen zur pathologischen Reaktion des Mesenchyms.

Allgemein anerkannt werden Erbfaktoren in der Rheumapathogenese (3, 61). Die Reaktionsbereitschaft des Mesenchyms ist dabei genetisch fixiert zu veränderter, übersteigerter Reaktionsbereitschaft.

Immunologische Ursachen, der vierte von Junge-Hülsing und

Wagner (29) erwähnte Kausalfaktor, hätten auf diese Reaktionsbereitschaft einen modifizierenden bzw. krankheitsprägenden Einfluß.

Es erscheint unbestritten, daß ein Kausalfaktor allein ohne dauernden Effekt bleiben wird.

Nur das Zusammenwirken vieler Faktoren im Rahmen der Polyäthiologie der rheumatischen Erkrankungen führt zur Manifestation morphologischer Schäden und zu den charakteristischen Krankheitsprozessen. Der Polyäthiologie und die Mannigfaltigkeit klinischer Symptomerscheinungen steht die Gleichartigkeit bindegewebsartiger Grundphänomene in der Pathogenese gegenüber.

III) Mesenchymstoffwechseleränderungen bei rheumatischen Erkrankungen.

Bei diesen bindegewebsartigen Grundphänomenen in der Rheumapathogenese handelt es sich um die erwähnte Störung des Stoffwechsels in der Grundsubstanz und der Fasern des Mesenchyms. Als Beispiel sei die Acceleration des Sulfomucopolysaccharid-Stoffwechsels bei vielen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises genannt. Hauss, Junge-Hülsing, Gerlach und Wirth wiesen dies bei Rheumatikern an Hautprobeexzisionen nach, die an Stellen entnommen waren, die histologisch keinerlei Krankheitszeichen zeigten (22). Daraus läßt sich folgern, daß Rheumatismus eine Allgemeinerkrankung darstellt, wobei die Stoffwechselstörung scheinbar das gesamte Mesenchym des Organismus befällt.

Weitere Untersuchungen der Gruppe um Hauss zeigten bei primär chronischer Polyarthrititis eine Störung im Stoffwechsel des Kollagens. Der Einbau von ^{14}C -Prolin bzw. Hydroxyprolin - für die Synthese des Kollagens typisches Fasereiweiß - ist beschleunigt (22). Weitere Zeichen der Störung des Mesenchymstoffwechsels bei Rheumatikern sind die erhöhte Ausscheidung von Polysacchariden bzw. Oxyprolin im Harn, sowie Hydroxyprolin bei Patienten mit primär chronischer Polyarthrititis.

Es dürfte angenommen werden, führen Hauss und Mitarbeiter aus, daß nicht nur der Sulfateinbau in die Grundsubstanz und der Prolineinbau in die Fasern bei rheumatischen Erkrankungen verändert ablaufen, sondern auch viele andere Stoffwechselvorgänge im Mesenchym. Eine Vielzahl von Faktoren beeinflussen die Zellen, die Grundsubstanz und Fasern zu bilden vermögen, und führen so zu einer "unspezifischen Mesenchymreaktion" (21), d.h. eine gestörte Produktion von Mukopolysacchariden und Faserbausteinen.

Hauss und Mitarbeiter nennen einige Reize, unter denen es im Tierexperiment zu einer unspezifischen Mesenchymreaktion kam: z.B. Infektion, Toxine, Sauerstoffmangel, Fremdeiweiß, mechanische Reize, Wettereinfluß, Überanstrengung, allergische Reaktionen, Thalamusreizung (S. 43, 22).

Der Stoffwechsel der Mesenchymzellen scheint durch alltägliche Ereignisse leicht zu irritieren sein. Schon physiologische, geringfügige Reize, wie etwa Muskelarbeit, können also eine Acceleration auslösen. Diese klingt aber schnell wieder ab und hinterläßt im Gewebe keine strukturellen Folgen.

Als erste histologische Veränderung bei rheumatischen Erkrankungen wurde eine "Entmischung der Grundsubstanz"

(S. 12, 51) beschrieben. Auch eine Depolymerisation der Polysaccharide - etwa durch Hyaluronidase ausgelöst - wird vermutet (50).

Am Beginn einer rheumatischen Erkrankung scheint also eine relative Stoffwechseländerung der Mesenchymzellen zu stehen, die "unspezifische Mesenchymreaktion" (21).

Für eine endgültige strukturelle Veränderung im Mesenchym scheint jedoch das Zusammenkommen mehrerer Faktoren notwendig zu sein. Erst eine Addition von Reizen (22) führt zum Manifest-Werden der Erkrankung.

Der Übergang in ein chronisches Stadium - ein charakteristisches Merkmal der rheumatischen Erkrankungen - scheint sich aus den bisherigen Überlegungen leicht erklären zu lassen: Die Grundsubstanz wird von Mesenchymzellen, Fibroblasten, synthetisiert. Wurde die Grundsubstanz, in die diese Zellen eingebettet sind, schon in der unspezifischen Mesenchymreaktion mit den Folgen der "Entmischung" bzw. "Depolymerisation" verändert, so wird die Zelle durch die defekte Transportstrecke unzureichend versorgt. Dies wiederum veranlaßt die Zelle zur Produktion "entmischter Grundsubstanz". Ein Circulus vitiosus ist in Gang gekommen.

Im Mittelpunkt der Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen stehen also Prozesse am Bindegewebe. Von besonderem Interesse ist dabei, wie erwähnt, die Grundsubstanz. Sie setzt sich zum größten Teil aus Mukopolysacchariden zusammen (63, 17, 18). Diese Glykosaminoglykane sind anionische Polymere. Sie kommen als hochmolekulare Proteinkomplexe in den Grundsubstanzen des Bindegewebes vor. Nur die Hyaluronsäure bildet eine Ausnahme; sie wird in den meisten Geweben frei gefunden.

Alle anderen Mukopolysaccharid-Proteine besitzen "ein Protein-rückgrat" (S. 5, 41). Davon gehen Polysaccharid-Seitenketten ab. Immunologisch aktiv sind nur die Proteinketten (41).

Meyer beschreibt die Bedeutung der Mukopolysaccharide (41). Erwähnt sei, im Hinblick auf die Rheumapathogenese, besonders die Hyaluronsäure und die Proteinpolysaccharide der Chondroitinsulfate 4 und 6; letztere hängen nach der Meinung des Autors mit der Struktur der Kollagenbündel zusammen. An diesen würden sie sich orientieren und somit geordnet in der Grundsubstanz vorliegen. Damit tragen diese Strukturen auch stark zu den mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes bei.

Die Hyaluronsäure ist ein hochpolymeres, unverzweigtes, saures Polysaccharid. Ein Disaccharid aus N-acetyl-Glukosamin und Glucuronsäure stellt die kleinste Einheit dar. Weit verbreitet kommt die Hyaluronsäure in den Bindegeweben vor, besonders angehäuft in Nabelschnur, Synovialflüssigkeit, Glaskörper, Haut, und in den Wänden von Arterien und Venen (40, 41, 54).

Auf Viskosität und Permeabilität übt die Hyaluronsäure entscheidenden Einfluß aus. Verliert die Synovia (hier und im Knorpelgewebe werden schwefelhaltige Derivate der Aminopolysaccharide, z.B. Chondroitinsulfat, angetroffen) an Viskosität, zusammen mit der Depolymerisation der Mukopolysaccharide, bedeutet dies einen Güteverlust (28).

Die Hyaluronsäure zu depolymerisieren vermag das Ferment Hyaluronidase.

Eine normale Synovialflüssigkeit verhält sich pathologisch, wenn man kleine Mengen Hyaluronidase hinzufügt.

Der Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure wird sowohl von der Hyaluronidase als auch von hormonalen Systemen beeinflusst (34).

Der Grad der Polymerisation ist natürlich für Krankheitsbilder, wie das des Rheumas, wobei die gesamte Grundsubstanz des Mesenchym erfaßt wird, von entscheidender Bedeutung. Bekanntlich findet sich in rheumatisch veränderten Geweben eine beträchtliche Vermehrung der Hyaluronidasen (6).

Tichy (63) u. a. bezweifeln, daß die großen Hyaluronidase-Mengen, die besonders in den Gelenkergüssen gefunden werden, aus dem Stoffwechsel der Streptokokken stammen. Sie sehen die Hyaluronidase-Vermehrung als Folge einer noch unbekannten primären Gewebsschädigung.

Die hohe Hyaluronidase-Aktivität bei Rheumatikern führt u. a. zu einer Auflockerung des Zellgefüges der Gefäßwände und damit zu einer pathologischen Permeabilitätssteigerung im Gewebe (35).

Mathies (36) sieht im Vordergrund des Rheumatismus neben einer gestörten Durchblutung dieses Permeabilitätsproblem. Auch die histologischen Gewebsveränderungen, wie fibrinoide Verquellung, Aschoff'sche Knötchen mit anschließender Vernarbung, sei allgemeine Folge dieses Geschehens.

Ein Ziel der rheumatherapie muß also in der Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität gesehen werden. Durch Badekuren glaubt man hier Erfolge erzielen zu können.

IV) Bäder und Hyaluronidase-Hemmung.

Lvers, Grüne und Hartmann (6) versuchten, diese Annahme, s.o., zu bestätigen. Sie untersuchten bei Rheumatikern, die einer Badekur unterzogen wurden, den Hyaluronidase-Gehalt der Seren.

In dem untersuchten Kollektiv von 110 chronisch Rheumakranken fand sich bei über 76% eine erhöhte Hyaluronidase-Aktivität im Serum. Zu Beginn einer Badekur kam es in vielen Fällen zu einer weiteren Aktivitätssteigerung. Im Laufe einer erfolgreichen Badekur pflegt die Hyaluronidase-Aktivität des Serums sich zu normalisieren (S. 94, 6).

Mathies (37) führte differenzierte Untersuchungen durch. Er versuchte, die Frage nach einer Hyaluronidase-Hemmung durch Moor zu klären.

Dazu bediente er sich einer Suspension des Neydhartinger Moores und der Methodik des Spreading-Tests.

Er setzte Ratten 35°C warmen Moor- und Wasserbädern aus und bestimmte durch einen Quaddeltest (37, S. 686) die Hyaluronidase-Hemmung.

Mathies kam zu dem Ergebnis, daß die von ihm verwendeten Moorschwebstoffbäder eine Hyaluronidase-Hemmung bewirken.

Das Maximum zeigte sich 30 Minuten nach dem Schwebstoffbad mit einer Hemmung von 36,4 %. Nach 150 Minuten läßt sich noch eine Hemmung von 2,1 % nachweisen. Nach dem Wasserbad ist kein vergleichbarer Effekt festzustellen.

Durch Baden von Ratten in Schwefelbädern versuchten Mathies und Gareiß (39), ähnlich den Arbeiten über Moorbäder, zu klären, ob auch kolloidaler Schwefel als Badezusatz eine hyaluronidase-hemmende Wirkung erreichen kann.

Die Autoren fanden auch hier eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität von maximal 72,3 %. Vergleichende Untersuchungen mit Wasserbädern zeigten keine entsprechende Wirkung. Allerdings vermerken die Verfasser, daß bei nur 17°C warmen Schwefelbädern ebenfalls keine hyaluronidase-hemmende Wirkung zu erkennen ist. Das maximale Ergebnis wurde bei 37°C erreicht. Die Wärme des Bades scheint - im Gegensatz zu den bei Moorbädern vorliegenden Verhältnissen - für die Wirkungsentfaltung des Schwefels notwendig.

Zu klären blieb, inwieweit die Nebenniere am Zustandekommen der Hyaluronidase-Hemmung durch solche Bäder beteiligt ist.

Dazu nahm Mathies (38) Untersuchungen an intakten, an adrenaletomierten und hypophysektomierten Ratten vor. Es zeigte sich, daß die Hemmung bei den adrenaletomierten Tieren ausfällt, bei hypophysektomierten aber erhalten bleibt. Die Aktivierung der Rindenfunktion - Symptom: Ascorbinsäureabnahme der Nebennieren - nach Moorbädern ist bei intakten Ratten deutlich, fehlt dagegen bei hypophysektomierten.

Mathies zieht daraus den Schluß, daß eine Rindenwirkung über die Hypophyse besteht, für das Zustandekommen der Hyaluronidase-Hemmung jedoch unbedeutend ist. Sie werde bewirkt durch eine Nebennierenmarksfunktion mit Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Der Verfasser stützt seine Annahme durch die Befunde einer hyaluronidase-hemmenden Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins auch bei

adrenalektomierten Tieren. Weiter kann durch Ergotamin die hyaluronidase-hemmende Wirkung sowohl der Nebennierenmark-katecholamine als auch der Moorbäder aufgehoben werden.

Ebenso bei seinen tierexperimentellen Untersuchungen über die hyaluronidase-hemmende Wirkung einiger Antirheumatika (38) sieht Mathies in den Katecholaminen das wirksame Substrat. Am Ende der durch die Katecholaminwirkung ausgelösten Kette, die zur Hyaluronidase-Hemmung führt, scheint das Heparin eine wichtige Rolle zu spielen. Eine evtl. erhöhte Corticosteroidausschüttung sei nebensächlich für die Hyaluronidase-Hemmung. Sie stelle aber eine mitlaufende Reaktion dar.

Diese mitlaufende Reaktion könnte in unseren Untersuchungen als Parameter für eine mögliche hyaluronidase-hemmende Wirkung des von uns angesetzten Schwefel-Moorbades dienen.

V) Circadianrhythmus und Rheumatismus.

Nach Günther, Halberg und Knapp (15) zeigen lebende Organismen "eine Vielfalt biorhythmischer Phänomene, unter denen tagesrhythmische Veränderungen besonders augenscheinlich sind" (15, S. 180). Die Autoren sprechen von einem "Circadianrhythmus", einem ungefähr 24-Stunden-Rhythmus. Für die Anpassung, die Adaptation, wie sie schon Selye (57) beschrieben hat, sind diese mit der Umwelt synchronisierbaren Rhythmen von entscheidender Bedeutung, da sie eine Zeitstruktur von Stoffwechselvorgängen bedingen, die sich der wechselnden Umwelt anzupassen vermögen (13, 16).

Günther, Halberg und Knapp untersuchten bei chronisch

Rheumakranken die Beeinflussung durch Balneotherapie. Sie gingen von der Erfahrung aus, daß bei chronisch Kranken Verschiebungen oder Veränderungen der Circadianrhythmik vorliegen können. Durch Therapie würde sich aus einer offensichtlichen "Dyschronie" chronisch Rheumakranker eine "Euchronie" erzielen lassen. Überprüft werden muß ferner, ob eine "Dyschronie" überhaupt einen symptomatischen Krankheitswert besitzt.

Bei den Untersuchungen unterzogen sich gesunde und rheumakranke Probanden einer kurmäßigen Anwendung von Thermalbädern, wobei die Umweltbedingungen für alle Probanden weitestgehend gleich waren.

Bei chronisch Kranken mit primär chronischer Polyarthritidis - die besonders labil auf physikalische Umwelteinflüsse reagieren und so in unerwünschte und überschießende Reaktionen gebracht werden können (12) - fand sich eine Dyschronie im Adrenalzyklus mit einer 6-stündigen Verschiebung der Eosinophilenacrophase (15). Damit fällt bei diesen Patienten der Gipfel der Cortisolproduktion bereits in die Nacht-, anstatt wie bei Normalpersonen in die Morgenstunden (14).

Die Untersuchungen (15) zeigten, daß junge Probanden leichter "synchronisierbar" waren als ältere. Zudem bestanden krankheitsabhängige Unterschiede. Weiter ließen die Untersuchungen aber erkennen, daß die Aktivität des Krankheitsprozesses bei chronisch entzündlichen Erkrankungen dyschronisierend wirken kann. Für einzelne Funktionen - es wurden Mundtemperatur, Blutdruck, motorische Feinkoordination, Körpergewicht, Gesamt-17-Hydroxycorticosteroide im Harn, u. v. a. geprüft - ließ sich durch wiederholte physikalische Therapieeinflüsse eine Synchronisation

beweisen. Besonders wird erwähnt, daß dies vor allem für das Hypophysen-Nebennierenrinden-System gilt. Eine Circadian-rhythmik der 17-OHCS-Ausscheidung bei Polyarthritiskranken fand sich signifikant erst unter Therapieeinfluß.

Inwieweit eine Verschiebung von Dyschronie in Richtung Euechronie mit klinischen Besserungen des chronischen Rheumatismus einhergehen, bleibt noch zu klären. Auch eine Beziehung zwischen Chrono-Pathophysiologie und Pathogenese des Rheumatismus ist noch nicht bewiesen.

VI) Rheumatismus als Regulationsstörung und Physikalische Therapie.

Auffällig bleibt die beschriebene "Dyschronie" bei einigen rheumatischen Erkrankungen. Dies erhärtet auch die Theorie Selyes. 1969 wird sie von Hoff (27) wieder aufgegriffen. Er sieht in der vegetativen Regulation die zentrale Bedeutung für die physikalische Therapie. Die zentral-nervösen Regulationseinrichtungen hatten die Aufgabe, starke Abweichungen in den vegetativen Regulationsvorgängen zu verhindern und entgegengesetzte Regulationsvorgänge herbeizuführen. Jede therapeutische Maßnahme trifft nun auf diese Regulationseinrichtung. Die vegetative Einstellung wird verändert. Mit der Regulationseinrichtung antwortet der Organismus aber auch auf alle physischen oder psychischen Einflüsse, die Selye unter dem Schlagwort Stress zusammenfaßte. Neben den enzymatischen Reaktionen der Leber, der Immun- und der Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch das von Selye beschriebene Adaptationssyndrom im Rahmen der Gesamtreaktion das Hypophysen-Nebennierenrinden-System aktiviert.

Nützt man diese Reaktion therapeutisch, so würde nach Hoff "die Heilung unter Ausnützung natürlicher Heilungsvorgänge erreicht" (27, S. 213). Grote nannte das Regulations-therapie.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob ein einmaliges Schwefel-Moorbad, in der noch zu beschreibenden Zusammensetzung, im Vergleich zu reinen Warmwasserbädern beim Gesunden in der Lage ist, das Hypophysen-Nebennierenrinden-System zu aktivieren, bzw. im Hinblick auf die Circadianrhythmik eine veränderte Cortisolproduktion beim Nicht-Rheumatiker zu indizieren.

Die Beobachtung einer eventuellen, veränderten Circadianrhythmik wird in dieser Arbeit unvollständig bleiben, wie aus der Beschreibung der Methodik und Versuchsanordnung hervorgeht. Eine aussagekräftige Antwort auf die tagesrhythmische Problematik könnte nur im Rahmen einer Badekur gefunden werden.

VII) Cortisol und Bindegewebe.

Der Schwerpunkt unserer Untersuchung wird auf einer möglichen Aktivierung der endogenen Cortisolproduktion liegen. Dadurch stellt sich die Frage nach der Wirkung des Cortisols, speziell auf das Bindegewebe. Die Corticosteroide Aldosteron, Corticosteron, Cortisol etc. beeinflussen bekanntlich u. a. den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel sowie den Elektrolythaushalt (56). Das Cortisol (Hydrocortison) besitzt die größte glucocorticoide Aktivität. Mit 70% der von der Nebennierenrinde sezernierten Hormonmenge stellt es dazu das Hauptprodukt dieser

Drüse dar. Die täglich sezernierte Menge beträgt beim Gesunden ca. 20-25 mg. Beim Übergewichtigen ist dieser Wert ebenso erhöht (46) wie unter Stressbedingungen (58). Die Konzentration des Plasmacortisols schwankt individuell und unterliegt - wie erwähnt - einem Tagesrhythmus. Der Normalbereich liegt zwischen 5-30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (44). Abgebaut werden die Corticosteroide hauptsächlich in der Leber. Fast die gesamten Metabolite sind harngängig (45), was für unsere Untersuchung bedeutsam ist.

Pathologisch erhöhte Cortisolspiegel führen zu einer Schädigung der elastischen Fasern, einer Hemmung der Fibroblasten und Rarefizierung der kollagenen Fasern. Die Zahl der Mastzellen sinkt (48).

In therapeutischer Dosierung, d. h. Dosen, die weit über dem physiologischen Hormonbedarf liegen, bremsen die Corticosteroide bekanntlich alle mesenchymalen Reaktionen, wie Entzündungen, Exsudation und Proliferation des Gewebes. Zusätzlich ist ihnen ein unspezifisch antitoxischer und immunsuppressiver Effekt eigen.

Noch ist der genaue Wirkungsmechanismus nicht geklärt. Man nimmt an, daß die Wirkung auf einer Stabilisierung der Zell- und Organellen-Membranen und dem Schutz der Lysosomen vor Zerstörung beruht (30).

VIII) Bäder und Cortison bei der Rheumatherapie.

Fellinger versuchte mit Hilfe der Methoden der fraktionierten Plasmauntersuchung die Stoffwechselreaktion nach Schwefelbädern zu klären (7). Er erkannte eine

Verschiebung der Steroidfraktion, die der Verschiebung nach einer ACTH-Injektion ähnelt. Da sich aber auch signifikante Unterschiede ergaben, dehnte Fellinger seine Untersuchungen auf andere, subtilere Funktionen des Stoffwechsels aus. Nach Badekuren von ca. 21 Tagen beobachtete er mit Hilfe der Kohlenhydratelektrophorese des Plasmas, daß eine Hemmung der Hyaluronidase eintrat. Der Verfasser führt dies auf eine vermehrte Cortisonausschüttung zurück.

Der gleiche therapeutische Erfolg, der hier mit Badekuren zu verzeichnen war, trat bei Cortison- bzw. ACTH-Gaben erst ab beträchtlichen Dosen dieser Hormone auf.

Fellinger vertrat nun die Ansicht, daß es sich beim rheumatischen Geschehen weniger um einen Hormonmangel, als um eine Blockierung des Gewebes gegenüber dem Cortison handle. Er prüfte deshalb das Verhalten einer Histaminquaddel unter dem Einfluß von Cortison, vor und nach Badekuren.

In diesen Untersuchungen, die Fellinger zusammen mit Schmid (8) durchführte, wurden Hautquaddeln durch intracutan appliziertes Histamin gesetzt und die Dauer der Temperaturerhöhung über diese Histaminquaddeln bestimmt. Sie betrug normalerweise 110 Minuten. Durch Cortison konnte die Zeitdauer etwa halbiert werden. Differenten oder - indifferenten (= zusatzfreie) - Bäder beeinflussten dagegen die Zeitspanne kaum. Hieraus und im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen schlossen die Autoren, daß der Bäder-Stressreaktion kaum Bedeutung zukomme.

Wurde jedoch zu den Bädern gleichzeitig Cortison appliziert, zeigte sich ein neuer Effekt: die Cortison-Empfindlichkeit - für die als Parameter die Entzündungs-

erscheinungen galten - war deutlich heraufgesetzt.

Hieraus kam man zu der Meinung, daß den differenten Bädern - Sole-, Schwefel-, Moorbäder u. a. - eine Art Deblockierungswirkung auf das Gewebe gegenüber den Glucocorticoiden zukommt (S. 8-9, 8).

Zusätzlich übten die Bäder eine - wenn auch geringe - Stresswirkung mit gesteigerter Glucocorticoidproduktion aus.

In diesen Arbeiten spielt eine gesteigerte Glucocorticoidproduktion durch die untersuchten Bäder nur eine sekundäre Rolle. Für unsere Arbeit könnte aber wiederum eine erhöhte Nebennierenrindenleistung als Parameter für die genannte Deblockierungswirkung auf das Gewebe gegenüber den in der Rheumatherapie exogen zugeführten Corticoiden, als auch den endogen produzierten, gewertet werden.

Zudem bliebe eine starke Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde durch das unseren Untersuchungen zugrunde liegende spezielle Schwefel-Moorbad von Bedeutung für die Rheumapathogenese bzw. Therapie, sei es im Hinblick auf die erwähnte Circadianrhythmik mit den endogenen Regulationsstörungen bei Rheumatikern, oder die spezifischen Wirkungen der Nebennierenrindenhormone, wie Unterbrechung der Hyaluronsäurebildung, der Depolymerisierung und Quellung der Gewebe u. ä. (17, 18).

Der chronische Rheumatismus ist nach Scholtz (55) von einer Störung des Schwefelstoffwechsels begleitet. Hier könnten Schwefelbäder direkt eingreifen.

Schwefel ist Bestandteil der interzellulären Kitt-

substanz Hyaluronsäure. Sie wird durch das Ferment Hyaluronidase depolarisiert, während sich die Permeabilität von Bindegewebe und Gefäßen erhöht. Durch Corticoide wird das Enzym gehemmt (55).

Wie u. a. Mathies und Gareissen (39) nachwiesen, sinkt nach Schwefelbädern bei Rheumatikern die Hyaluronidase-Aktivität. Damit wird in mesenchymale Stoffwechselvorgänge eingegriffen.

Auch Jordan (28) erwähnt besonders den spezifischen Einfluß des Schwefels. Die Resorption von SO_4 , H_2S und anderen Sulfiden durch die Haut wurde durch Lotmar (31, 33) bewiesen. Für den Autor erscheint durch die postulierte Thiopenie des Rheumatikers die Möglichkeit einer kausalen Therapie gegeben, zumal feststehe, daß Sulfide wie Sulfate nach transkutaner Resorption zu einem großen Teil in Chondroitinschwefelsäure umgewandelt, bzw. in sie eingebaut wird (28).

Da nach Scholtz (55) Schwefelbäder zugleich einen Reiz im Sinne der Selye'schen Stresstherapie erzeugen würden, wäre auch für die vorstehend beschriebene kausale Therapie das Ergebnis einer Nebennierenaktivitätssteigerung durch das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Bad von Bedeutung. Nachdem es sich dabei um eine Kombination von Schwefel und Moorextrakten handelt, könnte zudem eine stärkere additative Wirkung auf das Endokrinum erwartet werden. Hinzu kommt der Vorteil des Moorschwebstoffbades gegenüber den Moorbreibädern. Durch die Suspension von natürlichem Moor in Wasser besteht ein ständiger Austausch mit der Haut. Dadurch kann ein erheblich stärkerer chemischer Effekt als beim Moorbreibad erzielt werden (52).

C) METHODIK

I) Zusammensetzung der Bäder:

Das Vergleichsbad war ein reines Warmwasserbad ohne jeglichen Zusatz. Die Badetemperatur betrug 38°C. Dieses Bad wird in den folgenden Abschnitten als Leer-, indifferentes oder 0-Bad bezeichnet.

Das verwendete Schwefelmoorbad (im folgenden Teil auch als Sulfomoor-, oder abgekürzt nur als Moorbad bezeichnet) setzt sich folgendermaßen zusammen:

Kal. polysulfurat.	4,0 g	
Sulf. colloid.	6,0 g	
Moor-Extrakt	40,0 g	stand. auf 13,0 g Huminsäure
"Stabilisat"	65,0 g	

Dabei wird das Naturmoor mit Atriaethanolamin (einer Base) angeteigt, da Huminsäure im sauren Milieu nicht löslich ist, sondern nur im alkalischen Bereich als Huminat.

Die Stabilisierung zwischen Schwefel und Huminsäure erfolgt durch eine anorganische Schwefelverbindung. Weiter werden waschaktive Substanzen zugesetzt, um optimale Resorptionsbedingungen zu schaffen.

Der Schwefel ist also teils kolloid, teils als Polysulfid enthalten. Erst in der Suspension in Wasser - das pastenförmige Konzentrat wurde jeweils in einem 38°C warmen Wannenvollbad aufgelöst - wird molekularer Schwefel durch Hydrolyse, durch den pH-Wert des Wassers und den Säuremantel der Haut freigesetzt.

Der Geruch nach Schwefelwasserstoff wurde durch Zugabe von ätherischen Ölen gemildert.

II)-----Probanden:

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 3 weiblichen und 3 männlichen Personen im Alter zwischen 22 und 31 Jahren zusammen:

Proband	1	männlich	29 Jahre
Proband	2	weiblich	27 Jahre
Proband	3	männlich	25 Jahre
Proband	4	männlich	25 Jahre
Proband	5	weiblich	31 Jahre
Proband	6	weiblich	22 Jahre

Keiner der Probanden litt an einer rheumatischen Erkrankung. Während der Untersuchungen stand kein Proband unter einer Corticosteroid-, ACTH- oder Salicylat-Therapie. Eine manifeste Nieren- oder Leberinsuffizienz konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Eine normale Funktion der Nebennierenrinde wurde durch einen Kurztest mit synthetischem ACTH nachgewiesen (63).

Schwierigkeiten der Untersuchung ergaben sich besonders durch die Bedingung weitestgehend konstanter Umwelteinflüsse. Trotz großer Bemühungen, auch seitens der Probanden, konnte dies nicht immer erreicht werden.

III)-----Versuchsanordnung und chemische Bestimmung:

1) Versuchsanordnung

Die differentiellen wie auch die indifferenten Bäder waren jeweils Wannenvollbäder. Die Wassertemperatur wurde

konstant auf 38°C gehalten. Die Badedauer betrug stets 20 Minuten. Um möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen, wurde der Zeitpunkt des Badebeginns auf 9 Uhr gelegt.

Die Probanden teilten sich in 3 Gruppen auf. Gruppe 1 (Proband 1 und 2) sammelte während der 6-tägigen Untersuchungen zur Bestimmung der 17-Hydroxy- und der 17-Ketosteroide jeweils ihren 24-Stunden-Urin.

Folgendes Schema lag den Untersuchungen an Gruppe 1 zugrunde:

1. Tag: kein Bad
2. Tag: kein Bad
3. Tag: Leerbäd
4. Tag: Zwischentag ohne Bad
5. Tag: Bad mit dem Schwefel-Moor-Zusatz
6. Tag: kein Bad

An allen Tagen wurde jeweils um 9 Uhr 5 ml venöses Blut entnommen. An den Badetagen war dies der Zeitpunkt unmittelbar vor der Badeapplikation. Zusätzlich erfolgte an den Badetagen jedesmal sofort nach dem Bad und 60 Minuten später eine Blutentnahme.

Wie auch bei den weiteren Untersuchungen wurde anschließend das venöse Blut zentrifugiert und das Plasmacortisol als Maß für die Nebennierenrindenaktivität bestimmt.

Gruppe 2 bestand aus den Probanden 3 und 4. Auf Grund der Ergebnisse von Gruppe 1 konnte auf das Sammeln des 24-Stunden-Urins verzichtet werden. Dagegen wurden die Plasmacortisoluntersuchungen ausgedehnt. Die Beobachtungen erstreckten sich nach folgendem Plan über 3 Tage:

1. Tag: O-Bad
2. Tag: Zwischentag ohne Bad und ohne Blutabnahme
3. Tag: Bad mit Schwefel-Moor-Extrakt

Die Standardbedingungen blieben die gleichen wie bei Gruppe 1. Blutentnahme erfolgte ebenfalls unmittelbar vor und nach dem Bad, dann aber halbstündlich bis 180 bzw. 240 Minuten nach der Applikation des Bades.

Die Probanden 3 und 4 bildeten die Gruppe 3. Basierend auf den bisher erhaltenen Ergebnissen erschien eine stündliche Blutentnahme, im Zeitraum von 7 Stunden nach dem Bad, für angebracht. Als Ausgangswerte dienten die Plasmacortisolkonzentrationen unmittelbar vor und nach dem Schwefel-Moorbad. Auf ein O-Bad wurde verzichtet.

2) Chemische Bestimmung

a) Die quantitative Bestimmung der mit Glucuronsäure veresterten 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) im Urin wurde nach der Methode von Porter und Silber (47) durchgeführt.

Hydrolyse

Nach kurzem Erhitzen von 3 ml des zu untersuchenden Urins wurden 3000 Fishmann-Einheiten β -Glucuronidase zugegeben. Das Gemisch wurde in 0,5 ml Aqua dest. gelöst, mit 50%iger Essigsäure ein pH von $4,6 \pm 0,1$ eingestellt und anschließend 15 Stunden bei 47°C bebrütet.

Extraktion

Durch 2 Minuten langes Schütteln in einem Scheidetrichter mit 35 ml frisch destilliertem Chloroform wurde die zu untersuchende Urin-Probe extrahiert, in einem Zentrifugenglas der Inhalt des Scheidetrichters bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Reinigung

Durch jeweils 10 Sekunden langes Schütteln wurde der Chloroformextrakt einmal mit 3,5 ml 0,1 n Natronlauge und einmal mit 3,5 ml Aqua dest. gewaschen. In diesem Gang konnte auf die Rückextraktion der Natronlauge und des Waschwassers verzichtet werden, da dies die Untersuchungsergebnisse - wie bei Vergleichsbestimmungen ermittelt - im Rahmen der Fehlerbreite nicht beeinflusst.

Farbreaktion und quantitative Auswertung

Von dem mit Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakt wurden jeweils 14 ml im Scheidetrichter pipettiert. Nachdem 3 ml Phenylhydrazin-Schwefelsäure bzw. 3 ml Blank zugegeben wurde, konnte nach 30 Sekunden Schütteln die Chloroformphase abgetrennt und verworfen werden. Das jeweils verbliebene Phenylhydrazin-Schwefelsäurereagenz bzw. Blank kam zur Entwicklung der Porter-Silber-Chromogene bei einer Temperatur von möglichst genau 60°C in den Ultrathermostaten.

Die Extinktionen der Proben wurden mit dem Beckmann-Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 410 m μ mit 10 mm OS Küvetten gegen reines Phenylhydrazin-Schwefelsäurereagenz bzw. Blank gemessen.

Nach folgender Gleichung konnte die Extinktion E_x der in den 14 ml des Chloroformextraktes enthaltenen veresterten 17-OHCS berechnet werden:

$$E_x = E_1 - E_2$$

dabei:

E_1 = Extinktion des gegen Phenylhydrazin-Schwefelsäure-reagenz gemessenen Wertes (Leerwert)

E_2 = Extinktion des Blankwertes.

Die Hormonmenge in μ g, die dem errechneten Wert E_x entspricht, wurde bei der Ermittlung der veresterten 17-OHCS an einer mit Tetrahydrocortison aufgestellten Eichkurve abgelesen.

Die auf diese Weise ermittelte Hormonmenge entspricht der in 1,2 ml Urin enthaltenen Menge von verestertem 17-OHCS.

Um die Tagesmenge zu erhalten, mußte nur noch umgerechnet werden.

- b) Bestimmung der Gesamt-17-Ketosteroide im Harn
nach Zimmermann und Pontius (65)

Hydrolyse

Im Schliffröhrchen wurden 10 ml Harn mit 1 ml konz. Salzsäure und die gleiche Menge von 10%iger Kupfersulfatlösung im Glyzerinbad 20 Minuten lang bis zum Sieden erhitzt.

Extraktion und Reinigung

Nach 5minütigem Ausschütteln mit 20 ml Äther wurde anschließend an das Absaugen des Harnhydrolysats einmal mit 20 ml 10%iger Natronlauge und zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Über Natriumsulfat wurde der Ätherextrakt getrocknet und in ein Reagenzglas filtriert, das in ein 50°C warmes Wasserbad getaucht war. Dadurch konnte das Lösungsmittel verdampfen.

Farbreaktion

In 1 ml Äthanol wird der Rückstand gelöst, mit 1 ml 3,0 N Kalilauge und 1 ml 2%-m-Dinitrobenzol in 99% Äthanol versetzt. Nach dem 90minütigen Bebrüten des Gemisches im Dunkeln bei 25°C wurde es mit 4 ml Äther extrahiert und die Absorption der Ätherlösung gegen den entsprechenden Leerwert bei 510 m μ im Photometer gemessen. Die Konzentration der 17-Ketosteroide in der Harnprobe ließ sich aus der maximalen Absorption der gleichzeitig gemessenen Standardkonzentrationen (50 und 100 μ g Androsteron) bestimmen (65).

- c) Der Plasmacortisolspiegel wurde nach der von Raith (49) beschriebenen Methode bestimmt.

Notwendige Reagenzien

γ-Globulin vom Rind

radioaktives Cortisol

Cortisolantikörper

unmarkiertes, in Äthanol (100 ng/ml) gelöstes Cortisol

Reagenz zur Trennung des freien vom antikörpergebundenen Cortisol

Boratpuffer: 0,5 g Borsäure Krist. + 1 ml 1 n Na OH
+ H₂O ad 125 ml

Lösung A

radioaktives Cortisol (¹²⁵J-Cortisol)

+ Cortisolantikörper

+ γ-Globulin

in Boratpuffer (pH = 8,0)

Extraktion

0,25 ml Serum wurden mit 1,0 ml absol. Äthanol versetzt und nach 2 Minuten auf Vortex Rüttler 2 Minuten zentrifugiert.

Antigen-Antikörper-Reaktion

0,5 ml des Extrakts wurden zur Trockne eingeeengt, mit 3,0 ml der Lösung A (~ 5000 IpM) eine Stunde zur Rotation bei Zimmertemperatur gebracht.

Trennung des freien vom Antikörper gebundenen Cortisol

Nach Zugabe eines Amberlitstreifens erfolgte wieder eine einstündige Rotation bei Zimmertemperatur. Dabei adsorbierte der Amberlitstreifen das freie Cortisol.

Messung der Radioaktivität

Nach Entfernung des Amberlitstreifens (an dem das freie Cortisol adsorbiert wird) mit einer Pinzette konnte direkt gemessen werden.

Erstellung einer Eichkurve

In Doppelansätzen wurden die nachstehenden Mengen an unmarkiertem Cortisol in 3,5 ml fassende Gläschen zur Trockene eingengt:

3 ng
6 ng
10 ng
20 ng
40 ng

Anschließend erfolgte Zugabe von 3 ml der Lösung A und Inkubation mit dem Antikörper und Adsorption des freien Cortisol an Amberlit. Die Eichkurve wurde dann aus den gemessenen Impulsen erstellt.

Berechnung

Aus den Impulsen der doppelt angesetzten Extrakte wurde der Mittelwert errechnet. Die Cortisolkonzentration der Probe konnte aus der Eichkurve ermittelt werden. Dieser Wert entspricht dem Hormongehalt X von 0,1 ml Plasma bzw. Serum. Um die Konzentration in 100 ml zu erhalten, wurde

mit Hilfe folgender Formel umgerechnet:

$$X \text{ ng/0,1 ml} \triangleq \mu\text{g Cortisol/100 ml}$$

Zusammenfassend zu den chemischen Bestimmungen muß noch folgendes vermerkt werden: Bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide (17-KS) im Urin wird nur ein kleiner Teil der 17-KS aus dem Glucocorticosteroidabbau erfaßt. Der größte Teil stammt von den Sexualsteroiden. Einen besseren Überblick speziell über die Cortisolproduktion der Nebennierenrinde liefert dagegen die Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) im Urin (47). Durch diese Farbreaktion werden Steroide erfaßt mit einer Dihydroxyaceton-Seitenkette; das sind Cortisol und Cortison und die Tetrahydrometabolite dieser Steroide, die in der Leber gebildet werden.

Durch verschiedene Faktoren können jedoch die Urinergebnisse verfälscht werden (60). Am sichersten ist deshalb die Messung des Plasmacortisols.

Die Normalwerte für die Plasmacortisolkonzentration bei der verwerteten Methode liegen zwischen 7 und 19 $\mu\text{g/100 ml}$ (49). Die Fehlerstreibreite beträgt 5-10%.

Die 17-Ketosteroide bewegen sich beim gesunden Mann zwischen 8 und 27, bei der Frau zwischen 6 und 18 mg/24 Std. (65); die normalen Konzentrationen der 17-Hydroxycorticosteroide liegen geschlechtsunabhängig zwischen 2,5 und 6,0 mg/24 Std. (47). Die Fehlerstreibreite bei der chemischen Bestimmung beträgt jeweils ca. 5%.

D) ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

I) Gruppe 1:

1) Proband 1

- a) Ergebnisse aus der Bestimmung der mit Glucuronsäure veresterten 17-Hydroxy-Corticosteroide (17-OHCS) und der Gesamt-17-Ketosteroide (17-KS) im 24-Stunden-Urin.

Tabelle 1 (vgl. Abb. 1)

	Harnmenge in ml	17-OHCS in mg/24 Std.	17-KS in mg/24 Std.
1. Tag	1000	3,6	13,5
2. Tag	2000	3,9	10,8
3. Tag	2100	3,8	12,6
4. Tag	2600	2,4	10,1
5. Tag	3200	5,0	15,4
6. Tag	1200	2,3	6,5

Die Werte des 6. Tages müssen vernachlässigt werden, da dem Probanden leider ein Sammelfehler unterlief.

b) Ergebnisse aus der Plasmacortisolbestimmung

Tabelle 2 (vgl. Abb. 2)

Plasmacortisol in Mikrogramm %		
1. Tag	9 Uhr	13,5
2. Tag	9 Uhr	13,0
3. Tag	vor indifferentem Bad 9 Uhr	12,1
3. Tag	unmittelbar nach Bad	10,1
3. Tag	1 Stunde nach Bad	11,0
4. Tag	Zwischentag 9 Uhr	9,5
5. Tag	vor differentem Bad 9 Uhr	12,4
5. Tag	unmittelbar nach Bad	12,0
5. Tag	1 Stunde nach Bad	12,6
6. Tag	Nachtag 9 Uhr	12,7

2) Probandin 2

a) Ergebnisse aus der Bestimmung
der 17-OHCS und der 17-KS

Tabelle 3 (vgl. Abb. 3)

	Harnmenge in ml	17-OHCS in mg/24 Std.	17-KS in mg/24 Std.
1. Tag	400	3,2	5,5
2. Tag	350	2,5	4,8
3. Tag	350	2,0	3,8
4. Tag	280	2,7	4,0
5. Tag	400	3,0	5,3
6. Tag	450	2,8	6,3

b) Ergebnisse aus der Plasmacortisolbestimmung

Tabelle 4 (vgl. Abb. 4)

Plasmacortisol in Mikrogramm %	
1. Tag 9 Uhr	14,3
2. Tag 9 Uhr	13,9
3. Tag vor indifferentem Bad 9 Uhr	8,1
3. Tag unmittelbar nach Bad	12,1
3. Tag 1 Stunde nach Bad	21,7
4. Tag Zwischentag 9 Uhr	11,5
5. Tag vor differentem Bad 9 Uhr	14,5
5. Tag unmittelbar nach Bad	20,0
5. Tag 1 Stunde nach Bad	38,9
6. Tag Nachtag 9 Uhr	16,0

Wie aus den Tabellen 1 und 3, sowie den Abbildungen 1 und 3, ersichtlich wird, führen die Urinuntersuchungen zu keinen signifikanten Ergebnissen, was in der Diskussion noch näher erläutert wird. Auch die Plasmacortisoluntersuchungen zeigen ein uneinheitliches Bild. Daher erscheint es zweckmäßig, bei den weiteren Untersuchungen auf das Urinsammeln zu verzichten und statt dessen eine größere Zeitspanne nach der Bäderapplikation auf Änderung der Plasmacortisolkonzentration möglichst kontinuierlich zu beobachten.

II) Gruppe 2:

1) Proband 3

Ergebnisse der halbstündlichen Beobachtungen
der Veränderungen der Plasmacortisolkonzentrationen.

Tabelle 5 (vgl. Abb. 5)

	Leerbad	Schwefel-Moor-Bad
unmittelbar vor Bad	11,8	9,2
unmittelbar nach Bad	-	7,6
30 Min. nach Bad	9,2	9,1
60 Min. nach Bad	16,6	8,4
90 Min. nach Bad	14,4	6,3
120 Min. nach Bad	17,5	5,9
150 Min. nach Bad	10,4	9,4
180 Min. nach Bad	8,8	6,4
210 Min. nach Bad		6,4
240 Min. nach Bad		8,9

Die Konzentrationen des Plasmacortisols sind jeweils in
Mikrogramm % angegeben.

Aus technischen Gründen konnte bei diesem Probanden die
Plasmacortisolkonzentration unmittelbar nach dem Leer-
bad leider nicht ermittelt werden.

Da die Ergebnisse aus den O-Bädern schon bei Gruppe 1
nicht auf eine Nebennierenrindenstimulierung deuteten,
erachteten wir nun eine Beobachtung beim Leerbad über
mehr als 180 Minuten nach Beendigung des Bades für nicht
notwendig. Die Untersuchungen nach dem Schwefel-Moor-Bad
erstreckten sich dagegen über 240 Minuten.

2) Proband 4

Ergebnisse der halbstündlichen Beobachtungen der Veränderungen der Plasmacortisolkonzentrationen.

Tabelle 6 (vgl. Abb. 6)

	Leerbad Mikrogramm % (Plasmacortisol)	Schwefel-Moor-Bad Mikrogramm % (Plasmacortisol)
unmittelbar vor Bad	8,2	10,3
unmittelbar nach Bad	11,9	9,1
30 Min. nach Bad	8,1	6,8
60 Min. nach Bad	11,8	13,6
90 Min. nach Bad	11,8	12,6
120 Min. nach Bad	12,2	10,2
150 Min. nach Bad	11,0	6,1
180 Min. nach Bad	13,5	6,6
210 Min. nach Bad		6,3
240 Min. nach Bad		7,6

Es fällt auf, daß keine der nach dem differentiellen Bad gefundenen Cortisolkonzentrationen die Leerbadwerte signifikant überschreitet; sogar eher das Gegenteil ist zu beobachten. Dieses Phänomen läßt sich scheinbar nur durch Umweltfaktoren (Stress) erklären. Für die weiteren Untersuchungen scheint es daher nicht sinnvoll, absolute Werte von indifferenten und differentiellen Bädern zu vergleichen. Wir verzichteten deshalb bei Gruppe 3 völlig auf das Leerbad und dehnten dafür die Beobachtung der Veränderungen der Plasmacortisolkonzentrationen auf über 7 Stunden aus. Als Ausgangswert würde die Konzentration vor dem Schwefel-Moor-Bad dienen.

III) Gruppe 3:

1) Probandin 5

Ergebnisse der stündlichen Bestimmung
der Plasmacortisolkonzentrationen.

Tabelle 7 (vgl. Abb. 7)

Plasmacortisol in Mikrogramm %	
unmittelbar vor dem Schwefel-Moor-Bad	15,1
unmittelbar darauf	20,1
nach 1 Stunde	22,4
nach 2 Stunden	12,0
nach 3 Stunden	13,4
nach 4 Stunden	11,0
nach 5 Stunden	6,4
nach 6 Stunden	3,2
nach 7 Stunden	4,6

2) Probandin 6

Ergebnisse der stündlichen Bestimmung
der Plasmacortisolkonzentrationen.

Tabelle 8 (vgl. Abb. 8)

Plasmacortisol in Mikrogramm %	
unmittelbar vor dem Schwefel-Moor-Bad	13,3
unmittelbar darauf	13,7
nach 1 Stunde	11,6
nach 2 Stunden	13,6
nach 3 Stunden	12,0
nach 4 Stunden	8,2
nach 5 Stunden	19,5
nach 6 Stunden	16,6
nach 7 Stunden	16,6

E) DISKUSSION

I) Die Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion auf
Bädereinflüsse im 6-Tages-Profil.

1) Beurteilung der Ergebnisse aus der Bestimmung der 17-Ketosteroide und der veresterten 17-Hydroxysteroide im 24-Stunden-Urin.

Als Parameter der Nebennierenrindenaktivität diene zu Beginn der Untersuchungen die aus dem 24-Stunden-Urin ermittelte Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der veresterten 17-Hydroxysteroide. Bei den von uns gewählten Methoden (47, 65) bewegen sich die physiologischen Konzentrationen bei gesunden Männern bzw. gesunden Frauen (20 - 30 Jahre) bei den 17-Ketosteroiden zwischen 8 und 27 bzw. 6 und 18 mg/24 Std. (65), bei den veresterten 17-Hydroxysteroiden geschlechtsunabhängig zwischen 2,5 und 6,0 mg/24 Std.

Überblickt man die Ergebnisse der Untersuchungen, die sich über 6 Tage erstreckten, (Abbildungen 1, 3, Tabellen 1,3) so fällt auf, daß sich kein Wert der oberen physiologischen Grenze auch nur annähert bzw. sie überschreitet. Die Konzentrationen bewegen sich sogar überwiegend in den unteren Bereichen der Norm. Bei Probandin 2 liegen 5 der 6 Werte unter der physiologisch erwarteten Grenze. Es handelt sich aber um keine extremen Abweichungen. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann auf Grund der Untersuchungen des Plasmacortisols sowie des Fehlens jeglicher einschlägigen Symptome eindeutig ausgeschlossen werden.

Proband 1 (Tabelle 1, Abbildung 1) zeigte an den Tagen ohne Bäder bzw. am Tag des Leerbades relativ konstante Konzentrationen der 17-Keto- und der 17-Hydroxysteroid-
Die absolut höchsten Werte fanden sich am Tag der Moorbad-applikation. Sie lagen um etwa 14% bzw. 28% höher als an dem Tage ohne jegliche Bäderapplikation, an denen sich im gesamten 6-Tage-Profil die zweithöchsten Konzentrationen zeigten. Diese Veränderung liegt auch deutlich über der Fehlerstreibreite der Methode, die mit ca. 6% (65) angegeben wird. Somit könnte diese Erhöhung der Steroid-Ausscheidung als stimulierende Wirkung des Moorbades auf das Hypophysen-Nebennierenrindensystem des gesunden Probanden interpretiert werden. Dabei bleibt allerdings zu berücksichtigen, daß selbst dieser maximale Wert sich eindeutig innerhalb der physiologischen Streubreite bewegt. Als Beweis für eine stimulierende endokrine Wirkung des Moorextraktes kann diese Beobachtung deshalb nicht gedeutet werden.

Diese Feststellung erhärtet sich durch die Beobachtungen an Probandin 2 (Tabelle 3, Abbildung 3). Sie zeigte einen relativ hohen Wert der 17-Hydroxysteroidausscheidung am ersten Tag der Untersuchung. Diese im Vergleich mit den folgenden Ergebnissen hohe Konzentration läßt sich dabei auch nicht - wie später bei den weiteren Untersuchungen diskutiert wird - durch die Stresssituation des "Experiments" erklären. Zeigte die Probandin - auch darauf wird an anderer Stelle näher eingegangen - auch Zeichen einer gewissen Labilität mit erhöhter Stressbereitschaft, so dürfte dem kurzen "Stress" einer einmaligen Blutabnahme am Tag ohne jegliches Bad - bei weitgehend gleichbleibenden Umweltbedingungen - keine signifikante Auswirkung auf die Ausscheidung der 17-Keto- und 17-Hydroxysteroid-
Verlauf von 24 Stunden zukommen.

Weiter fallen die extrem niedrigen Konzentrationen am Tag des Leerbades auf. Dies wird noch aussagekräftiger, wenn man die Stresssituation der Probandin, in die sie sich durch die Untersuchung versetzt sah, berücksichtigt. Ein O-Bad scheint bei dieser Probandin keine Nebennierenrinden-stimulierende Wirkung auszuüben.

Bei der Betrachtung der relativ hohen Konzentrationen der 17-Keto- und der 17-Hydroxysteroiden am Tag der Moorbad-applikation könnte an die oben erwähnte stimulierende Wirkung gedacht werden, zumal wenn man dazu die mit 6,3 bzw. 2,8 mg hohen Konzentrationen des darauffolgenden Tages in Korrelation bringt. Wie im nächsten Diskussionspunkt ausführlicher dargelegt wird, müssen diese relativ hohen Werte aber mit der extrem starken Belastung der Patientin in Verbindung gebracht werden. Inwieweit die gesteigerte 17-Ketosteroidausscheidung am Tag nach dem Moorbad mit einer eventuellen Wirkung des Badeextraktes auf das Endokrinum in Korrelation gestellt werden darf, kann deshalb nicht gültig beurteilt werden.

Weiter bleibt zu beachten, daß selbst dieser maximale Wert die untere Grenze des Normbereiches nur gering überschreitet.

Trotz dieser Überlegungen darf die für die Probandin hohe 17-Ketosteroidausscheidung, vor allem am Tag nach der Moorbadapplikation, für die Frage nach einer Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde nicht außer Acht gelassen werden. Leider fehlt hier der vergleichbare Wert des Probanden 1, der durch einen Sammelfehler nicht ermittelt werden konnte.

Zweifellos stellt ein einmaliges Bad für einen gesunden Probanden einen relativ milden Reiz dar, so daß schon kleinere Unterschiede in der Aktivität der Nebennieren-

rinde für die Beurteilung einer stimulierenden endokrinen Wirkung des Moorbadeextraktes von Bedeutung sein können. Darin liegt aber gleichzeitig die Schwierigkeit der einschlägigen Untersuchung, vor allem, weil die physiologischen Aktivitätsschwankungen beträchtlich sind.

Es erschien uns an Hand der diskutierten Ergebnisse nicht möglich, aus den Steroidbestimmungen des 24-Stunden-Urins eine gültige Aussage über die Beeinflussung der Nebennierenrinde durch Bäder zu gewinnen. Wir beschränkten uns deshalb bei den weiteren Untersuchungen auf die Bestimmung des Plasmacortisolspiegels, die auch bei den Probanden der Gruppe 1 parallel zu den Urinuntersuchungen durchgeführt wurde.

2) Die Plasma-Cortisol-Bestimmungen der Gruppe 1.

Durch diese Methode bot sich die Möglichkeit, die Aktivität der Nebennierenrinde in kurzen Intervallen zu beurteilen.

Bei Betrachtung der Plasma-Cortisol-Konzentrationen der Gruppe 1 (Tabellen 2, 4, Abbildungen 2, 4,) fällt auf, daß bis auf jeweils einen Wert alle übrigen über denen der nach der Kurve des Tagesrhythmus (Raith, 49) zu erwartenden Konzentrationen liegen. Da die Probanden keine Symptome einer pathologischen Nebennierenrindenüberfunktion zeigten und die hohen Werte auch nicht in die Fehlerstrebweite der chemischen Bestimmung fallen, läßt sich die gesteigerte Cortisolproduktion nur erklären durch eine erhöhte Steroidsekretion im Rahmen der physiologischen Streubreite oder durch die Stressbedingungen, denen sich die Probanden während den Untersuchungen zwangsläufig ausgesetzt sahen. Da ähnliche Beobachtungen auch bei den anderen Probanden

zu machen waren, erscheint letztere Möglichkeit als die wahrscheinlichere. An anderer Stelle wird dieses Problem weiter diskutiert.

Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System befand sich - so kann man daraus ableiten - in einem Zustand höherer Leistungsanforderung. Dies bleibt bei der Interpretation der erhaltenen Werte in Relation zu den Bädern zu beachten. Es wäre denkbar, daß die Steroidsekretion aus einem schon erhöhten Produktionsniveau der Nebennierenrinde auf einen relativ milden Reiz der Bäder, wie schon erwähnt, nicht mehr signifikant mit einer weiteren Erhöhung reagiert.

In Bezug auf die Stresssituation erscheinen die hohen Werte des Plasmacortisols an den ersten beiden Tagen der Untersuchung bei Proband 1 (Tabelle 2, Abbildung 2) nicht überraschend. Erhärtet wird diese Überlegung durch das kontinuierliche Absinken der Werte vom ersten bis zum vierten Tag. Der Proband scheint sich an die Untersuchungsbedingungen zu gewöhnen, bis er am vierten Tag - scheinbar "stressfrei" - genau die physiologisch erwartete Plasma-Cortisol-Konzentration zeigt. Erst am Tage des Moorbades wirkt der Proband wieder gestresst. Er sieht sich einer neuen Untersuchungsmethode gegenüber. Der hohe Ausgangswert des ersten Tages wird allerdings auch hier nicht mehr erreicht.

Vergleicht man, unabhängig vom stressbedingten erhöhten Kurvenverlauf, die Plasmacortisolspiegel zwischen indifferentem und differentem Bad, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Eine Stunde nach Applikation des Leerbades war der Cortisolspiegel um über 9% gegenüber dem Ausgangswert vor dem Bad abgesunken. Unmittelbar nach dem Warmwasserbad lag der Wert sogar noch um etwa 16% tiefer.

Die Nebennierenrindentätigkeit hatte sich vermindert. Am folgenden Zwischentag war der Blutcortisolspiegel um über 20% niedriger als 24 Stunden zuvor. Anders am Moorbadetag: Mit 12,4 Mikrogramm % war der Ausgangswert des Plasmacortisols vor dem Moorbad fast identisch mit dem des O-Bades (12,1 Mikrogramm %). Während der 20minütigen Badezeit sank die Konzentration um 0,4 Mikrogramm % auf 12,0. Mag dies als Badereaktion - wie sie später beschrieben werden wird - oder als "Stresserholung" gedeutet werden, auffallend bleibt der hohe Cortisolspiegel 60 Minuten nach Beendigung des Moorbades. Gegenüber dem Ausgangswert beträgt dies zwar nur eine unerhebliche Steigerung um knapp 2% - zieht man aber relativierend die Werte des Leerbades - Absinken um etwa 10% - und die Kurve des physiologischen Tagesrhythmus - Absinken um ca. 4% (49) - in Betracht, könnte die Wirkung dieses Moorbades auf den gesunden Probanden als stimulierend auf das Hypophysen-Neobennierenrinden-System gedeutet werden. Noch am Nachtag liegt der Cortisolspiegel über dem Ausgangswert des Moorbadetages. Dabei muß auch berücksichtigt werden, daß der Proband sich am Badetag einer größeren Stresssituation ausgesetzt sah als am folgenden Tag.

Insgesamt gesehen, könnte bei Proband 1 eine mäßige Stimulierung des Hypophysen-Neobennierenrinden-Systems als Wirkung eines Moorbades angenommen werden, eine Stimulierung, die unter gleichen Bedingungen mit einem indifferenten Bad nicht zu erreichen ist.

Probandin 2 (Tabelle 4, Abbildung 4) zeigte ein in mehreren Punkten differierendes Bild. Ihre im Durchschnitt höheren Plasmacortisolspiegel lassen auf eine relativ starke Stressbereitschaft schließen. Dadurch erschwert sich die Beurteilung einer eventuellen Wirkung des Moorbades.

Die ersten drei Werte lassen sich gut mit den entsprechenden des ersten Probanden korrelieren: erster Tag - starke Stresssituation, zweiter Tag - leichte Gewöhnung, dritter Tag - normaler physiologischer Wert im Rahmen des Tagesrhythmus.

Ein zu Proband 1 unterschiedliches Verhalten zeigt sich nach Applikation des indifferenten Bades. Nach einem Anstieg des Cortisolspiegels schon unmittelbar nach dem Bad erhöht sich der Wert 60 Minuten später sogar um mehr als $2^{1/2}$ -fach. Die Probandin zeigte auch deutliche Symptome der Schwäche und des Stresses. Andere Autoren (s.u.) konnten bei O-Bädern keine Nebennierenrindenstimulierung feststellen. Bei unserer Probandin scheint die starke Sekretionssteigerung ebenfalls nicht auf das Warmwasserbad zurückzuführen sein, sondern ausschließlich auf ihre psychische und physische Labilität.

Am Zwischentag kehrte der Cortisolspiegel auf seine physiologische Höhe zurück.

Wahrscheinlich durch das Stresserlebnis des ersten Bades bedingt, lag der Ausgangswert vor dem Moorbad mit 15,4 Mikrogramm % schon sehr hoch. Nach dem 20minütigen 38° C warmen Moorbad erlitt die Probandin einen Kollaps. Eine einfache, akute hypotone Kreislaufdysregulation wurde diagnostiziert. Die scheinbar erhebliche Kreislaufbelastende Wirkung mit der erhöhten Schockgefahr bleibt bei Moorbadapplikationen bei prädisponierten Patienten zu beachten.

Nach wenigen Minuten zeigte sich die Probandin im klinischen Bild wieder erholt. Der Plasmacortisolspiegel lag unmittelbar nach dem Kollaps um mehr als 38% über dem Wert, wie er 20 Minuten vorher ermittelt worden war. Eine Stunde

später betrug die Erhöhung sogar knapp 170%. Damit war exakt die gleiche prozentuale Steigerung des Cortisolspiegels wie nach dem Leerbad eingetreten. Der absolute Wert von 38,9 Mikrogramm % ist extrem hoch und wird selbst bei synthetischen ACTH-Tests an Gesunden nur selten erreicht (64). In diesem Fall kann von einer Bäderwirkung nur als extreme Kreislaufbelastung auf die prädisponierte Probandin gesprochen werden. Ein eventueller Effekt auf Grund Resorption, Adsorption oder Absorption gelöster Stoffe aus dem Moorbadeextrakt dürfte in dieser Situation nicht in Betracht gezogen werden können.

Auch der relativ hohe Cortisolspiegel von 16,0 Mikrogramm % am darauffolgenden Tag wäre nur insoweit zu interpretieren, als die extreme Stresssituation des Vortags an Hand dieses Wertes immer noch sichtbar ist. Eine völlige Erholung war noch nicht eingetreten. Als ausschließliche Wirkung des Badeextraktes dürfte dieser erhöhte Spiegel nicht gedeutet werden können. Eine Mitbeteiligung dieses Faktors bleibt jedoch denkbar.

II)-----Die Reaktion der Nebennierenrinde auf Bädereinflüsse innerhalb von 260 Minuten.

Bei den Probanden der Gruppe 2 wurde im 30-Minuten-Abstand jeweils nach einem Leer- und einem Moorbade der Plasmacortisolspiegel ermittelt.

Der physiologische Tagesrhythmus muß bei der Diskussion dieser Werte in Relation mit den Ergebnissen gesehen werden.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich von 9 Uhr bis

12 Uhr 20 Minuten, bzw. 13 Uhr 20 Minuten. Da es sich um gesunde Probanden handelte, wäre ohne störende, bzw. besonders gesetzte (Bäder) Umwelteinflüsse ein Absinken der Plasmacortisolkonzentration um ca. 2 Mikrogramm % zu erwarten. Aus Abbildung 9 geht hervor, daß es sich dabei um ein ziemlich kontinuierliches Absinken von Werten um 10,5 Mikrogramm % auf Konzentrationen um 8,5 handeln könnte. Diese Zahlen stellen natürlich Durchschnittswerte dar, die individuell um bis zu 5 Mikrogramm % differieren können, ohne daß besondere Umweltfaktoren dafür verantwortlich wären. Zudem lagern sich auf den Grundrhythmus noch physiologischerweise Spitzen auf (49).

Grundsätzlich fällt auf, daß bei Proband 3 fast sämtliche Plasmacortisolkonzentrationen am Tag des Leerbades höher liegen als 24 Stunden später bei Moorbadapplikation (Tabelle 5, Abbildung 5). Proband 4 zeigt ein ähnliches Verhalten (Tabelle 6, Abbildung 6). Auch dafür - wie schon bei der ersten Gruppe - dürfte die Stresssituation als ursächlich gesehen werden. Für beide Probanden erwies sich die halbstündliche Blutabnahme, was auch subjektiv angegeben wurde, als extremer Stress. Erst am zweiten Tag, Moorbadetag, ließen die Probanden eine "Gewöhnung" an die für sie abnorme Untersuchungsmethodik erkennen. Dies äußerten sie sowohl selbst, als es auch objektiv in der im Durchschnitt verminderten Aktivität der Nebennierenrinde festzustellen ist.

Aus dieser Überlegung erübrigt sich ein Vergleich der absoluten Konzentrationswerte zwischen indifferentem und differentem Bad. Aussagewert besitzt nur der Kurvenverlauf.

Dieser Kurvenverlauf zeigt bei Proband 3 (Abbildung 5) ein grundlegend anderes Bild bei Leer- und Moorbad. 30 Minuten nach Applikation des indifferenten Bades sank

der Cortisolspiegel um 22%. Beim Moorbad kehrte er nach einer Senkung um 17% während des Bades - dieser Wert konnte im vergleichenden Bad leider nicht ermittelt werden - zum Ausgangswert vor der Untersuchung zurück, stieg also wieder an. Während die Cortisolkonzentration beim Moorbad innerhalb der nächsten 90 Minuten fast linear abfällt und zwei Stunden nach der Applikation ein Minimum erreicht, steigt der Wert beim O-Bad genau nach dem gleichen Zeitintervall auf ein Maximum von 9,2 auf 17,5 Mikrogramm % an. Erst darauf zeigt sich der nach dem Tagesrhythmus erwartete Abfall.

Ob sich bei diesem Probanden das Hypophysen-Nebennierenrinden-System durch ein reines Warmwasserbad stimulieren läßt, oder für den Aktivitätsanstieg allein die Stresssituation verantwortlich gemacht werden kann, läßt sich durch die gegebene Versuchsanordnung und Methodik nicht klären.

Unmittelbar nach der Moorbadapplikation weist die Plasmacortisolkonzentration einen Abfall um ca. 16% auf; 30 Minuten später ist der Ausgangswert wieder erreicht. Ein relativ hoher Wert liegt auch noch nach einer Stunde vor. Dann fällt der Spiegel weiter ab, bis nach 150 Minuten plötzlich ein Maximum der Konzentration an Plasmacortisol erreicht wird. Für diesen hohen Wert erscheinen mehrere Erklärungen möglich. Als erstes sei auf die "Spitzen" verwiesen, die sich dem physiologischen Grundrhythmus auflagern können, zum zweiten - zweifellos mit dem ersten Punkt korrelierbar - auf endogene oder exogene Faktoren, welche die Sekretion der Nebennierenrinde ständig beeinflussen. Spekulation bleibt, ob für die Aktivitätssteigerung 150 Minuten nach dem Bad in dem Schwefel-Moor-Extrakt die Hauptursache gesehen werden kann.

Die Reaktion von Proband 4 läßt eindeutiger an eine das Hypophysen-Nebennierenrinden-System beeinflussende Wirkung durch das Moorbad denken.

Beim Leerbad kommt es während des Bades zu einem Anstieg des Plasmacortisolspiegels, der 30 Minuten später wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Die folgenden Werte oszillieren nur leicht um 12 Mikrogramm %. Auffällig bleiben nur das Minimum eine halbe Stunde nach dem Bad sowie ein Maximum in der Kurve nach 180 Minuten. Insgesamt bewegen sich die Schwankungen jedoch im physiologischen Rahmen.

Eine andere Reaktion ist beim Moorbad festzustellen. Während des Bades sinkt - wie bei Proband 1 und 3 - die Cortisolkonzentration des Blutes ab, hier um 12%, 30 Minuten später um 34%. Inwieweit es sich um eine sogenannte Bäderreaktion oder nur um eine Erholung von der Stresssituation handelt, bleibt noch zu diskutieren. Wie bei allen bisher beschriebenen Ergebnissen, findet sich 60 Minuten nach Ende der Moorbadapplikation ein hoher Plasmacortisolspiegel, hier bei Proband 4 sogar der maximale Wert der gesamten Untersuchung. Die Steigerung gegenüber dem Ausgangswert vor dem Bad beträgt ca. 32%. Beachtet man die regelmäßig festzustellende, geringere Stressbereitschaft der Probanden im Verlauf der Untersuchungen, die mit einer geringeren Cortisolsekretion einhergeht, sowie das zu erwartende Absinken des Spiegels im tagesrhythmischen Verlauf, so fällt den jeweiligen, hohen Konzentrationen, die sich nach einer Stunde nachweisen lassen, umso mehr Bedeutung zu. Daraus könnte eine aktivitätssteigernde Wirkung des Sulfomoorbades auf die Sekretionsleistung der Nebennierenrinde angenommen werden. Die folgenden, beiden Werte unterstützen diese Hypothese.

Auch sie bleiben noch relativ hoch und sinken nur langsam ab. Das Maximum nach einer Stunde scheint sich nicht aus einem zufälligen "Stress" abzuleiten. Zwei Stunden nach dem Moorbad erscheinen niedrigere Cortisolspiegel. Erst nach 240 Minuten steigt die Konzentration wieder an. Dies war auch bei Proband 3 zu beobachten.

Eine erste stimulierende Wirkung der Sulfomoorbäder scheint sich eine Stunde nach der Applikation einzustellen. Da jeweils nach vier Stunden der Plasmacortisolspiegel wieder anstieg, bietet sich eine Beobachtung über mehrere Stunden an.

III) Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ein Sulfomoorbad im Zeitintervall von über 7 Stunden.

Aus den bereits erwähnten Gründen wurde bei der Probandengruppe 3 auf die Untersuchung der Reaktion auf indifferente Bäder verzichtet.

Bis auf Probandin 1 - erklärbar durch die besondere Situation, wie erwähnt, - zeigte sich bei den übrigen Probanden ein Absinken des Plasmacortisolspiegels während des Bades. Anders bei Gruppe 3: Trotz der gleichen Versuchsanordnung stieg bei beiden Probandinnen der Spiegel an (Tabellen 7, 8, Abbildungen 7, 8); bei Probandin 6 nur geringfügig, bei Probandin 5 jedoch um ca. 33%. Dazu bleibt zu bemerken, daß sich Probandin 5 durch das Moorbad auch subjektiv extrem gestresst zeigte. Damit verliert, ähnlich dem Ergebnis bei Probandin 2, auch der folgende Wert an Bedeutung. Gleichwohl kann in der Steigerung um fast 50% gegenüber der Ausgangskonzentration

auch - zumindest zum Teil - eine Nebennierenrinden-stimulierende Wirkung des differenten Bades gesehen werden. Nach einer weiteren Stunde sinkt die Plasmacortisolkonzentration wieder unter die am Anfang stehenden 15,1 Mikrogramm % zurück. Einem nochmaligen, leichten Anstieg folgt ein dem Tagesrhythmus entsprechender Abfall ohne weitere Auffälligkeiten.

Ließ sich bei allen Probanden bisher eine Stunde nach Applikation des Sulfomoorbades ein relativ hoher Spiegel oder sogar ein Maximum der Plasmacortisolkonzentration konstatieren, so bildet Probandin 6 hierin die einzige Ausnahme. Bei ihr zeigte sich zu diesem Zeitpunkt der zweitniedrigste Wert ihres gesamten 7-Stunden-Plasmacortisol-Profiles. 60 Minuten später ist wieder eine höhere Konzentration festzustellen, der das erwartete Absinken folgt. Nach vier Stunden erreicht die Cortisolkurve mit 8,2 Mikrogramm % das Minimum. Dieser Wert entspricht dem tagesrhythmisch erwarteten.

Sechs Stunden nach der Applikation des Moorbades tritt plötzlich eine unerwartete Reaktion ein. Ohne erkennbaren, neuen exogenen Einfluß steigt der Plasmacortisolspiegel um fast 140% an, eine Steigerung der Aktivität, wie sie während der gesamten Versuchsreihe ohne erkennbaren, besonderen Einfluß nicht beobachtet wurde. Mit 19,5 Mikrogramm % liegt die Konzentration auch für die sogenannten "Spitzen" (49), die dem Grundrhythmus aufgelagert sein können, sehr hoch.

Als Ursachen dieser extremen Steigerung bleiben zu diskutieren: psychische Einflüsse und deren Auswirkung auf das Endokrinum, sowie aktivitätssteigernder Einfluß des Sulfomoorbadextraktes auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System. Welcher Faktor der entscheidende ist, kann

mit der gegebenen Versuchsanordnung nicht geklärt werden. Auffällig erscheint die Beobachtung, daß bei der einzigen Probandin, die 60 Minuten nach dem Moorbad mit keiner hohen Plasmacortisolkonzentration reagierte, eine Steigerung des Spiegels mit vierstündiger "Verspätung" eintritt.

IV) Die perkutane Resorption.

Grundsätzlich stellt sich in Anbetracht der zum Teil wenig signifikanten Ergebnisse die Frage nach der perkutanen Resorption gelöster Stoffe in therapeutisch wirksamen Konzentrationen.

Durch Isotopenversuche konnte vielfach nachgewiesen werden, daß die in Heilquellen gelösten Mineralsalze bzw. die Ionen durch lebende Haut resorbiert werden. Neben anderen kamen Bartelheimer und Mitarbeiter (2) zu dem Ergebnis, daß die menschliche Haut über eine gute Fähigkeit verfügt, Schwefel in der Sulfidform zu resorbieren. Der Schwefel würde - laut Meinung der Autoren - hauptsächlich schon in der Haut rasch zu Sulfat oxydiert. Ein Teil dieses Sulfats würde unter Esterbildung zur Chondroitinsulfatsynthese verwertet. Hier scheint der Mesenchymstoffwechsel direkt beeinflusst zu werden.

Lotmar (33) prüfte, ob auch kolloidaler Schwefel von lebender Haut aus wässriger Lösung resorbiert wird. Der in Schwefelquellen enthaltene Schwefelwasserstoff geht bei Berührung des Thermalwassers mit der Luft oder mit der menschlichen Haut durch Oxydation in elementaren oder kolloidal gelösten Schwefel über.

Die Versuche wurden mit radioaktiv markierten ^{35}S an Kaninchen ausgeführt.

Lotmar kam zu dem Ergebnis, daß kolloidaler Schwefel und Thiosulfat aus wässriger Lösung von Kaninchenhaut resorbiert wird. Der nicht durch den Harn ausgeschiedene Anteil wird zur Chondroitinsulfatsynthese benutzt.

In einer früheren Arbeit beobachtete Lotmar (31), daß das Verhältnis zwischen verwertetem und unverwertetem Schwefel abhängig ist von der insgesamt resorbierten Menge des Materials. Der Prozentsatz des verwerteten Schwefels lag umso höher, als die Konzentration des Schwefels geringer war. Diese Gesetzmäßigkeit zeigte sich laut Verfasser nun auch für kolloidalen Schwefel und Thiosulfat. Man fand eine Verwertungsquote von 30 - 70%.

In diesen Versuchen sieht die Autorin den Beweis für die Resorption durch die lebende Haut für alle in natürlichen Heilquellen existierenden Bindungsformen von Schwefel.

Im Gegensatz zu Lotmar, die Mineralbadewasser untersuchte, prüften Gillich und Hartmann (10) Schlambäder. Sie gingen von dem Gedanken aus, daß ein Peloid andere, mit Mineralbädern nicht vergleichbare Badebedingungen schafft. Besonders seine sorptiven Valenzen seien von Bedeutung.

Wie in den oben erwähnten Versuchen wurde auch hier mit radioaktiv markiertem Schwefel gearbeitet. 6 gesunde Probanden im Alter von 20 - 30 Jahren unterzogen sich einem Teilbad eines breiig konsistenten Gemisches von Trockenschlamm und schwefelwasserstoffhaltigem Mineralbadewasser. Dem Badeschlamm wurde eine Tracerdosis von $200\mu\text{C Na}_2\text{S}^{35}$ zugesetzt.

Die Verfasser fanden ein erstes Maximum der Gesamtradioaktivität im Blut eine Stunde nach Badebeginn, ein zweites nach 24 Stunden. Der erste Anstieg sei durch freies Sulfat bedingt, der zweite hauptsächlich durch eine Zunahme des Estersulfats, z.T. des Neutralschwefels.

Im charakteristischen Verlauf dieser 2-gipfligen Kurve liegt der Unterschied zu den Untersuchungen mit Mineralbadewasser (2).

Bei ihnen erkannte man Maxima nach 1 und 7 Stunden und ein folgendes Minimum nach 28 bis 32 Stunden. Ein neuer Wiederanstieg folgt.

Bei den Untersuchungen von Gillich und Hartmann nimmt die Kurve der Radioaktivität im Blut dagegen einen Verlauf, der der Norm entspricht - ohne weitere Minima bzw. Maxima.

Die Autoren führen die unterschiedlichen Verhältnisse auf das verschiedene Bademilieu zurück. Im Badeschlamm liege wahrscheinlich der größte Teil des Schwefels nicht als freies Sulfid, sondern als Polysulfid, oder an organische Verbindungen gebunden, vor.

Aus diesen Untersuchungen darf geschlossen werden, daß auch der Schwefel des unseren Untersuchungen zu Grunde liegenden Sulfomoorbades in meßbaren Dosen perkutan resorbiert wird. Nur Vermutung bleibt allerdings ein Zusammenhang zwischen der zweigipfeligen Resorptionskurve, wie sie Gillich und Hartmann für den Schwefel beschreiben, mit der in unseren Untersuchungen in den meisten Fällen erkennbaren, relativ hohen Sekretionsleistung der Nebennierenrinde, ebenfalls eine Stunde nach Applikation des Schwefel-Moor-Extraktes, sowie einer relativ hohen Plasmacortisolkonzentration nach ca. 24 Stunden (Gruppe 1, Tabelle 24).

Die Vermutung einer Verbindung zwischen Schwefelresorption - gleich in welcher Form - und einer dadurch bedingten Aktivitätssteigerung der Nebennierenrinde erhärtet sich durch die Beobachtungen von Scholtz (55), der in Schwefelbädern einen Reiz im Sinne der Selye'schen Stresstherapie sieht.

V) Stressauswirkungen und Bäder als "Stress".

In den ersten Punkten der Diskussion wurde mehrmals auf "Stresswirkungen" hingewiesen. Sie beziehen sich auf die von Selye (57) eingeführte Stresstheorie.

Nach Meinung des Autors würden die verschiedenartigsten akuten Belastungen, unabhängig von den spezifischen Antworten auf die jeweilige Belastung, eine Gesamtheit von gleichbleibenden Reaktionen auslösen. Er bezeichnete dies als "Anpassungssyndrom". Es umfaßt neben Leukozytose und vielen anderen Phänomenen eine Verringerung des Cholesterin- und Ascorbinsäuregehalts der Nebennierenrinde. Diese Antwort auf einen Stress bezeichnet Selye (57) als Alarmreaktion. Nebennierenlose Tiere waren zu der Reaktion nicht fähig. Der Organismus reagiert folglich auf einen unspezifischen Reiz durch Stimulierung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.

Selye untersuchte Mesenchym von Ratten, die einem ständigen Stress ausgesetzt waren und fand Veränderungen. Er sah darin das Ergebnis einer überstarken Alarmreaktion und damit einer lang andauernden Sekretion von Nebennierenrinden-Hormonen.

Daraus entwickelte er die Theorie, nach der die Entstehung des Rheumatismus als ein Anpassungsversagen auf langfristige "stressor"-Einflüsse anzusehen seien. Zur Überwindung der Krankheit müßten "Stressoren" erneut die Hypophysen-Nebennierenrindenaktivität anfachern. Therapieerfolge wären davon abhängig, inwieweit dieses hormonale System erschöpft bzw. reaktivierbar wäre.

Wärme und, nach Auffassung Selyes, auch die Huminsäuren und vielleicht noch östrogene Substanzen sollten im Sinne der Aktivierung der Nebennierenrinde wirken. Diese Substanzen werden in die Reihe der Hyaluronidasehemmstoffe, wie etwa die Salizylsäure, eingereiht.

Durch verschiedenartigste Belastungen würde also u.a. die Nebennierenrinde zu erhöhter Aktivität veranlaßt.

Dies wird auch bei unseren Untersuchungen in allen Probandengruppen deutlich. In Stresssituation zeigte sich durchwegs ein gegenüber dem sonstigen Konzentrationsprofil des jeweiligen Probanden erhöhter Wert des Plasmacortisolspiegels bzw. der gemessenen Steroidausscheidung.

Durch die gegebene Versuchsanordnung und Methodik konnte aber nicht eindeutig unterschieden werden zwischen Stress, dem sich die Probanden durch das Experiment ausgesetzt sahen, und der durch das differente Bad im Sinne der Aktivierung der Nebennierenrinde - nach Auffassung Selyes (57) - wirkenden Wärme, Huminsäuren und der im Moorextrakt enthaltenen östrogenen Substanzen.

In Anlehnung an die Theorie Selyes sollte nicht die Ursache der Entstehung des "Stresses" also für die Leistungssteigerung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems von entscheidender Bedeutung für die Rheumatherapie sein,

sondern die Aktivierung generell. Somit könnte in unserer Versuchsreihe die, wenn auch zum Teil nur leicht, aber fast durchwegs im Zusammenhang mit den Bädern zu beobachtende erhöhte Sekretionsleistung der Nebennierenrinde als Resultat der Bäderapplikation gedeutet werden. Selbst einem reinen Warmwasserbad darf aus dieser Sicht eine "Stressoren"-Wirkung zuerkannt werden. Allerdings scheint die Leerbadwirkung in unserer Versuchsreihe uneinheitlicher und individuell weit unterschiedlicher, im gesamten "zufälliger" als die der Moor-Schwefel-Bäder.

VI) Die sogenannte Badereaktion.

Bei einem Teil der Probanden stellten wir, vor allem während des Moorbades, einen Abfall des Plasmacortisols fest. Die Vermutung, es könnte sich um eine ähnliche Badereaktion handeln, wie sie andere Autoren während kurmäßiger Bäderapplikation beobachteten, liegt nahe.

Fohl und Tremel (46) untersuchten die Wirkung von Moorvollbädern an Rheumatikern. Bei rein balneo-physikalischer Behandlung zeigte sich bereits nach dem ersten Bad eine Senkung des Plasmacortisols, die am Ende der ersten und zweiten Woche der Kur signifikant unter den Ausgangswerten liegt. Auch Fellinger (7) beschrieb ähnliche Phänomene. Er führte die Badereaktion zurück auf ein vorübergehendes Versagen der Nebennierenrinde, das auf einem verstärkten Cortisonbedarf des Gewebes zu beruhen scheint.

Haus und Inama (20) diskutierten das gleiche Problem. Sie beobachteten die Balneoreaktion bei Durchführung einer Thermalstollenbehandlung. In früheren Untersuchungen fand

Haus gelegentlich bei starken Badereaktionen einen Sturz der 17-Ketosteroidausscheidung. (19). Hiller hatte (24) ähnliches beobachtet. Daraus konnte man schließen, daß der Organismus in einen vorübergehenden Zustand der Erschöpfung als Antwort auf die Bäder und damit zu einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz gelangen könnte.

In ihren wiederholten Beobachtungen an Rheumatikern glauben die Autoren jedoch, diese Theorie widerlegen zu können. Sie untersuchten die 17-Ketosteroid- und Dehydroisoandosteronausscheidung im Harn, Schwankungen der eosinophilen Leukozyten, Insulin- und Adrenalinbelastungen und bestimmten den Grundumsatz.

Bei den Polyarthritikern fanden Haus und Inama einen erhöhten Durchschnittswert gegenüber den Vorwerten der 17-Ketosteroidschwankungen während der Badereaktion.

Keinen Unterschied oder einen geringen Anstieg der Werte zeigten die Bestimmungen bei Patienten mit Morbus Bechterew.

Die anderen untersuchten Parameter bestätigten die Ergebnisse der 17-Ketosteroidbestimmung.

Charakteristisch bei allen Untersuchungen waren die starken Schwankungen während der Badereaktion.

Kam es meist, wie beschrieben, zu einem Anstieg der Werte, so war aber bei Patienten mit einem extrem hohen Wert vor Beginn der Badereaktion sogar ein Abfall zu registrieren.

Die Autoren interpretieren ihre Beobachtungen dahingehend, daß es während der Badereaktion zu keiner echten Nebennierenrindeninsuffizienz komme, sondern es liege eine Labilität vor - die sich nicht nur auf das Hypophysen-Nebennieren-

rinden-System beschränkt, wie etwa Blutzuckeruntersuchungen zu beweisen scheinen- mit verstärkter Antwortbereitschaft auf exogene Reize. Auf Grund der Periode erhöhter diencephal-hypophysärer Labilität könne es zu überschießenden Reaktionen in verschiedene Richtungen kommen. Darüber hinaus ziehe man bei den starken Schwankungen der Nebennierenrindenfunktion eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz mit einem Minderangebot aus der Nebennierenrinde oder einen Mehrverbrauch in der Peripherie in Betracht.

Diese Befunde treffen sowohl auf Polyarthritiker, auf Morbus Bechterew-Kranke und wahrscheinlich auch auf Patienten mit sonstigen entzündlichen Erkrankungen zu (20).

Es wäre denkbar, daß ähnliche Reaktionen ebenfalls bei Gesunden zu beobachten sind. Damit könnten die unterschiedlichen Ergebnisse erklärt werden, die in unserer Versuchsreihe festzustellen sind. Auch wir sahen überschießende Reaktionen in beide Richtungen (s. Probandin 2, Probandin 6).

VIII) ----- Ergebnisse vergleichbarer Moorbäder.

Der Bezug auf Arbeiten, welche die Besserung subjektiver Beschwerden und objektiver klinischer Gelenksymptome durch Moorbäder bei Rheumakranken behandeln, wie etwa die Untersuchung von Fotiades und Bach (9), die durch balneologische Maßnahmen diese Therapieerfolge beobachteten, würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen.

Deshalb sei nur auf die Untersuchungen von Hiller (23, 26) verwiesen, der u.a. die Ketosteroidausscheidung nach Moorbädern beobachtete. In älteren Arbeiten ging er dabei (23) von einer Störung des endokrinen Systems als Erscheinung

des Gelenkrheumatismus aus. Ihre Ursachen könnten mit in einer Regulationsstörung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems liegen. Aus einer das gesamte Mesenchym schädigenden Noxe würde auch eine zentrale Schädigung mit sekundären Regulationsstörungen durch den Rheumatismus resultieren. Dies wäre als "falsche Weichenstellung" (S. 302, 23) zu verstehen.

Hiller nahm damals eine durch die nicht mehr mögliche Adaptation des Organismus auf eine Noxe eine Nebenniereninsuffizienz an, die im Zusammenhang mit der chronischen Polyarthrititis gesehen werden müßte.

Daraus schloß er auf die therapeutische Möglichkeit, die in einer Anregung der endogenen ACTH- bzw. Cortisonproduktion liegen könnte.

Auf Grund dieser Überlegung beobachtete Hiller die Veränderungen der Corticoidausscheidung im Tagesurin, der C-17-Ketosteroide und das Verhältnis der Plasmaproteine bei der Papier-Elektrophorese. Zu diesem Zweck unterzog er 30 an verschiedenen Erkrankungen leidende Patienten Salhuminbädern, deren Grundlage aus dem Moor stammende Huminsäuren sind, die salizyliert wurden.

Deutliche Erhöhung der C-17-Ketosteroide konnte bei den Versuchen mit den speziellen Salhuminbädern nicht registriert werden. Leichte Zeichen der Aktivierung der Nebennieren, wie Hiller darlegt, wurden aber besonders am Tag nach dem Salhuminbad festgestellt.

Der Autor berichtet in einer späteren Arbeit von weiteren Untersuchungen mit einem Huminsäurebad (2c). Auch dabei diente als Parameter für die Reaktion der Nebennierenrinde die Ketosteroidausscheidung im Urin. Dabei fand Hiller bei 60% der 25 Probanden nach einem Bad bereits eine erhöhte

Ketosteroidausscheidung von 30 - 100%.

Wir untersuchten die Ketosteroidausscheidung nur an 2 Probanden. Damit fehlt ein statistischer Aussagewert. Eine signifikante Erhöhung der Ketosteroidausscheidung am Tag des Moorbades gegenüber den vorhergehenden 4 Tagen konnten wir bei Beiden nicht nachweisen.

VIII) Unterschiedliche Reaktionen von Gesunden und Rheumatikern.

Die Reaktionsweise von Rheumatikern auf exogene Reize scheint eine andere als die von gesunden Probanden zu sein. Fellinger und Schmid (8) beobachteten dies auf immer wiederkehrende äußere Reize. Sie setzten Probanden Reizen aus, - z. B. wurden eisgekühlte Kompressen auf Gelenke gelegt -, von denen man annahm, daß sie zur Auslösung von Polyarthriden führen können. Rheumapatienten reagierten erheblich empfindlicher als gesunde Probanden. Als Parameter benutzte man das Absinken der Hauttemperatur. Sie sank bei gleicher Ausgangslage bei Rheumatikern stärker ab als bei Gesunden und kehrte auch nur langsam zur Norm zurück. Bei mehrmaliger Kälteapplikation und gleichzeitiger Setzung eines zweiten Reizes kam es bei Rheumapatienten sogar zur Erscheinung eines bedingten Reflexes. Reiz 1 bestand aus der Eisaufgabe, als Reiz 2 wurden z. B. Geräusche erzeugt. Nach mehrmaligen Reizen sank die Hauttemperatur bei Rheumatikern, auch wenn der erste Reiz fehlte. In der Untersuchung gelang es sogar, diese bedingten Reflexe durch eine Rheumatherapie mit Cortison zu unterdrücken.

In unserer Arbeit wurden die Untersuchungen ausschließlich an Nicht-Rheumatikern durchgeführt. Hierin könnte die Ursache der unterschiedlichen Signifikanz der Ergebnisse liegen. Nach der Theorie Fellingiers und Schmidts wäre bei Rheumapatienten auch bei den in unseren Untersuchungen gesetzten "Reizen" eine stärkere Reaktion zu erwarten. Der Beweis hierfür bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

IX) Schlußbetrachtung

In der vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt auf der Beobachtung von möglichen Aktivitätsveränderungen der Nebennierenrinde durch Bäderreize im Hinblick auf die Rheumapathogenese. Bezüglich einer Rheumabehandlung wurde lediglich auf eine mögliche, endogene hormonale Therapie eingegangen. Gültige Schlüsse auf therapeutische Erfolge bei rheumatischen Erkrankungen - etwa die Besserung von Gelenksfunktionen - konnten auf Grund des Probandenkollektivs, das sich ausschließlich aus Nicht-Rheumatikern zusammensetzte, - nicht gezogen werden.

Unberücksichtigt blieben auch mögliche Wirkungen der ätherischen Öle, auf die Sitter (59) besonders verweist. Fotiades und Bach (9) beobachteten eine wesentliche Besserung der subjektiven Beschwerden bei der symptomatischen Polyarthrose durch ein Rheuma-leilbad. Sie stützen ihre Ergebnisse auf Beobachtungen von 50 Patienten im Alter zwischen 35 und 75 Jahren, die seit 2 bis 8 Jahren wegen polyarthritischer Beschwerden erfolglos behandelt wurden.

Die Ergometrie mit dem Martins Vagorimeter erbrachte in 75% der Fälle eine deutliche Besserung der Gelenks-

funktionen. Diese Erfolge seien nach Meinung der Autoren auf die Wirkung ätherischer Öle zurückzuführen.

Auch auf eine mögliche Wirkung "endogener" oder "exogener" Östrogene konnte in unseren Untersuchungen nicht eingegangen werden.

Hartmann und Schlegel (17, 18) fanden, daß Östrogene den Gehalt von Bindegeweben an sauren Mukopolysacchariden vermehrten.

Nach Hiller (25) stimuliert ein Huminsäurebad die Östrogenproduktion. Er fand in jeder Zyklusphase der Frau eine erhöhte Ausscheidung im Urin. Auch beim Mann war eine gesteigerte Östrogenausscheidung zu beobachten.

Inwieweit diese erhöhte Aktivität auf die perkutane Resorption der im Moor vorhandenen Östrogene oder auf eine Stresswirkung des Bades zurückzuführen sei, konnte aber nicht beweisend geklärt werden.

Lotmar (32) führt die Hemmung der Wirkung der Hyaluronidase auf perkutan resorbiertes Östradiol zurück. Darin liege die Ursache für die Vermehrung von Hyaluronidase-Inhibitoren. Huminsäuren seien dafür nicht verantwortlich.

Schliephake und Smets (52) sehen wiederum in den Huminsäuren die Hauptwirksubstanz. Durch Reizung der in der Haut endigenden vegetativen Fasern komme es nach der Adsorption und Absorption der in Moorsuspensionen gelösten Stoffe durch die Haut, bei anschließender Verbindung mit den dort vorhandenen Eiweißkörpern, zu einer typischen Reaktion. Nach anfangs sympathischer Reaktion und dadurch zum Impuls der ACTH-Ausschüttung folgt die parasympathische Gegenregulationslage.

Giordano (11) kommt nach seinen Untersuchungen über den Einfluß von Cortison und seinen Derivaten auf den Einbau von S³⁵ in die Sulfomucopolysaccharide zu dem Ergebnis, daß die balneologische Behandlung eine direkte hemmende Wirkung auf den Stoffwechsel der Sulfomucopolysaccharide in der Bindegewebsgrundsubstanz ausübt.

Über balneologische Wirkungen auf das Rheumageschehen werden also zahlreiche Hypothesen diskutiert. Sie müssen im Zusammenhang mit Pathogenese und Ätiologie der rheumatischen Erkrankungen gesehen werden, wobei besonders letztere noch nicht befriedigend geklärt werden konnte. Neuere Untersuchungen hierüber rücken Autoimmunisierungsprozesse in den Blickpunkt der Betrachtungen. Zurzeit bemüht man sich, entsprechende Autoantikörper zu finden.

Zweifellos spielt neben anderen Faktoren eine endogene Fehlsteuerung in der Rheumapathophysiologie eine entscheidende Rolle.

Schmidt-Kessen (53) sieht im Adaptationsvorgang das "somatische Grundprinzip bei allen balneotherapeutischen und klimatherapeutischen Kuren" (S. 312, 53). Im Kurverlauf versuche der Organismus, seine Homöostase wiederherzustellen. Das Endokrinum wäre ein mitwirkender Bedingungsfaktor.

Die Wirkungen des unseren Untersuchungen zugrunde liegenden Schwefel-Moor-Bades im Kurverlauf bei Rheumapatienten bleibt weiteren Arbeiten vorbehalten. Wir konnten nach einer einmaligen Badeapplikation an gesunden Probanden keine eindeutigen Ergebnisse aufzeigen. Zwar ist gegenüber den indifferenten Bädern bei den Schwefel-Moor-Bädern eine etwas einheitlichere Aussage zu treffen, doch

bleibt auch hier die Signifikanz der Ergebnisse aus. gemeinsames Merkmal fast aller Untersuchungen war die etwa eine Stunde nach Beendigung des Bades sich zeigende, relativ hohe Cortisolproduktion der Nebennierenrinde. Dies traf sowohl bei den indifferenten als auch differenter Bädern zu, wenn auch bei letzteren in stärkerem Maße. Dieser quantitative Unterschied bliebe bei kurmässiger Bäderapplikation zu beobachten. Ein stärkerer Einfluß auf das Endokrinum nach mehrmaliger Verabreichung der untersuchten Bäder an Rheumapatienten erscheint denkbar.

An dieser Stelle sei nochmals die Hyaluronidase-Hemmung erwähnt, die nach Mathies an die inkretorische Funktion des Nebennierenmarks gebunden sei (36, 37). Auch daraus ergeben sich weitere Perspektiven.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von pathophysiologischen Aspekten des sogenannten Rheumatismus wurden mögliche Einflüsse eines Schwefel-Moor-Bades auf die Nebennierenrindenfunktion untersucht. Grundlegende Bedeutung für die Untersuchungen kam dabei der Wahl der Probanden zu. Die Reaktion der Nebennierenrinde sollte ausschließlich an Nicht-Rheumatikern geprüft werden.

Zur Beobachtung stand die Reaktion der Nebennierenrinde auf einen einmaligen Bäderreiz. Als Vergleich wurden Ausgangswerte herangezogen, die an Tagen ohne Bad, bzw. unmittelbar vor der Bäderapplikation bestimmt oder bei Untersuchungen mit reinen Warmwasserbädern ermittelt wurden. Als Parameter der Nebennierenrindenaktivität dienten die veresterten 17-Hydroxycorticosteroide und die Gesamt-17-Ketosteroide, die aus dem 24-Stunden-Urin ermittelt wurden, bzw. das Plasmacortisol.

Die 6 Probanden wurden in 3 Gruppen aufgeteilt. Entsprechend erfolgten die Untersuchungen nach 3 Schemata.

An Hand der untersuchten Parameter zeigte sich eine relativ hohe Aktivität der Nebennierenrinde jeweils eine Stunde nach der Applikation, sowohl nach dem indifferenten als auch dem differenten Bad. Eine Produktionssteigerung der Corticosteroide im weiteren Verlauf der Beobachtungen konnte, insbesondere für das Leerbäd, nicht nachgewiesen werden. Für das untersuchte Schwefel-Moor-Bad erscheint eine solche Wirkung denkbar, blieb aber auf Grund der unterschiedlichen und zum Teil wenig

signifikanten Ergebnisse unterwiesen. In der Diskussion wurde dieses Problem unter verschiedenen Aspekten betrachtet.

Die Beobachtungen im Kurverlauf an einem größeren Probandengut und speziell an Rheumapatienten bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Asboe-Hansen, G.: Connective Tissue in Health and Disease.
Kopenhagen, 1954
- 2 Bartelheimer, E.W.,
Doering, P.,
Evers, A.,
Hartmann, F.,
Poliwoda, H.: Perkutane Schwefelaufnahme und
Ausscheidung im Harn, untersucht
an einem H_2S^{35} markierten natür-
lichen Sulfidquellwasser.
Naturwiss. 44, 66, 1957
- 3 Behrend, T.: Epidemiologische Untersuchungen
über chronisch-entzündliche
Rheumatismusfolgen in der Bevöl-
kerung und in Arthritiker-
Familien.
Ztschr. f. Rheumaforschung 22,
379, 1963
- 4 Buddecke, E.: Polysaccharide und Polysaccharid-
sulfate des Bindegewebes. In:
D-Glucose und verwandte Verbin-
dungen in Medizin und Biologie.
F. Enke Verlag, Stuttgart, 1966
- 5 Edström, G.: Die Entwicklung der Rheumapflege
und der Rheumatologie.
Ztschr. f. Rheumaforschung 31,
3-11, 1972
- 6 Evers, A., Grüne, J.,
u. Hartmann, F.: Der Hyaluronidase-Gehalt von
Rheumatikerseren unter dem
Einfluß von Badekuren.
Ztschr. f. Rheumaforschung 12,
90, 1953

- 7 Fellinger, K.: Stress und Bäderkur.
Dtsch. Med. J. 21, 603, 1954
- 8 Fellinger, K.,
und Schmid, J.: Therapeutische und pathogene-
tische Fragen und das Rheuma-
problem.
Med. Klinik 27, 949-954, 1953
- 9 Fotiades, P.
Bach, G.L.: Die Behandlung der Polyarthrose
mit dem Leukona-Rheuma-Bad.
Bad Abbach, im Druck
- 10 Gillien, K.H.,
Hartmann, F.: Untersuchungen über die
Resorption radioaktiven Schwefels
aus Schwefelschlammhädern.
Arch. f. physik. Therapie, 535,
1960
- 11 Giordano, M.: Untersuchungen über die Einwir-
kung balneologischer Maßnahmen
auf den Stoffwechsel der
Sulfomucopolysaccharide bei der
Formalinarthritis der Ratte.
Ztschr. angew. Bäder- und Klima-
heilk. 10, 511-520, 1963
- 12 Gordon, R.D.,
Spinks, J.,
Dulmanis, A.,
Hudson, B.,
Halberg, F.,
Bartter, F.C.: Amplitude and phase relations of
several circadian rhythms in
human plasma and urine: demon-
stration of rhythm for tetra-
hydrocortisol and tetrahydro-
corticosteron.
Clin. Sci. 35, 307, 1968
- 13 Günther, R.: Balneoprophylaxe und Balneo-
therapie.
Ärztl. Praxis 21, 3783 u. 3803,
1969

- 14 Günther, R.: Die Bedeutung der Balneologie in der modernen Medizin.
Wiener Med. Wschr. 23, 1971
- 15 Günther, R.,
Halberg, F.,
Knapp, E.: Veränderungen des Tagesrhythmus (Circadianrhythmus) bei chronisch Rheumakranken und ihre Beeinflussung durch Balneotherapie.
Ztschr. f. Physik. Med. 2, 180-197, 1971
- 16 Halberg, F.: Organism as circadiansystems; temporal analyses of their physiologic and pathologic responses, including injury and death.
Walter Reed Army Instituts of Research, Symposium: Medical Aspects of Stress in the Military Climate, 1-36, April 1964
- 17 Hartmann, F.,
Schlegel, B.: Klinik der Gegenwart VIII, 327-444, 1959
- 18 Hartmann, F.,
Schlegel, B.: Die biochemischen und makromolekulären Grundlagen einer Pathologie der Bindegewebe.
Der Internist 2, 403, 1961
- 19 Haus, E.: Wiener Klin. Wschr. 65, 9, 1953
- 20 Haus, E.,
und Inama, K.: Endokrine Faktoren der Bade-reaktion bei "Rheumatikern".
Ztschr. f. Rheumaforseng. 17, 13-20, 1958
- 21 Hauss, W.H.,
Junge-Hülsing, G.: Über die universelle unspezifische Mesenchymreaktion.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 763, 1961

- 22 Hauss, W.H., Über Veränderungen des Mesenchym-
Junge-Hülsing, G., stoffwechsels durch Umwelt-
Gerlach, U., Wirth, W.: faktoren, durch Hormone und bei
rheumatischen Erkrankungen.
In: Der Rheumatismus 36, 40-59,
Stoffwechsel und degenerativer
Rheumatismus.
D. Steinkopff Verlag Darmstadt 1965
- 23 Hiller, E.: Experimentelle Untersuchungen zum
Problem der Wirkungsweise
gewisser Huminsäuren aus dem Moor
bei der Behandlung rheumatischer
Erkrankungen.
Med.Mschr. 5, 302-306, 1952
- 24 Hiller, E.: Dtsch. Med. Wschr. 77, 856, 1952
- 25 Hiller, E.: Untersuchungen über die Beein-
flussung der Oestrogenausscheidung
im Urin nach Bädern, mit salizy-
lierten Huminsäuren.
Dtsch. Med. Wschr. 19, 691-693,
1953
- 26 Hiller, E.: Untersuchungen zur Wirkungsweise
balneologischer Maßnahmen.
Münchener Med. Wschr. 22, 629-630,
1954
- 27 Hoff, F.: Wirkprinzipien der Therapie.
Arch. f. Physik. Ther. 4, 206-213,
1969
- 28 Jordan, H.: Grundriß der Balneologie und
Balneobioklimatologie.
Edition Leipzig, 1964

20. Jung-Willeing, G.:
und Wagner, H.:
Über gleichartige mesenchymale
Grundphänomene in der Pathogenese
der verschiedenen Erkrankungen
des rheumatischen Formenkreises.
Dtschr. f. Rheumaforsch. 30,
65-85, 1971
21. Kaiser, H.:
25 Jahre Cortison: Was bleibt ?
Scripta medica merck 6, 1973
22. Lotmar, S.:
Über die Verwertung von
anorganisch gebundenem Schwefel
nach perkutaner, intravenöser
und oraler Aufnahme.
Dtschr. ges. exp. Med. 128, 243,
1957
23. Lotmar, S.:
Dtschr. angew. Bäder- u. Klima-
heilk. 6, 585-592, 1959
24. Lotmar, S.:
Die perkutane Aufnahme und
Verwertung von kolloidalem
Schwefel.
Praxis, Schweiz. Rundsch. f. Med.
51, 196, 1962
25. Lemmens, H.A.J.:
Over Hyaluronidase.
Centrale Drukkerij N.V.,
Nijmegen 1957
26. Mathies, H.:
Die Hyaluronidase-Hemmung als
therapeutischer Effekt der
Rheumatismusbehandlung.
Fortschritt d. Med. 74 2, 35, 1956
27. Mathies, H.:
Der Rheumatismus als Permea-
tilitätsproblem.
Med. Klin. 52 2, 1677, 1957

- 37 Mathies, H.: Hyaluronidase-Hemmung durch Moor.
Med. Mschr. 12, 685, 1958
- 38 Mathies, H.: Die Bedeutung der Nebennieren
für die hyaluronidase-hemmende
Wirkung des Moores.
Ztschr. f. Rheumaforschg. 18,
308, 1959
- 39 Mathies, H.: Hyaluronidase-hemmende Wirkung
der Schwefelbäder.
Med. Klin. 5, 190-191, 1960
- 40 Meyer, K.: The chemistry of the mesodermal
ground substances.
Harvey Lectures 51, 88, 1957
- 41 Meyer, K.: Mucopolysaccharide und das
Bindegewebe. In: I. Bindegewebe
und rheumatoide Arthritis. 2, 5-9,
Verhandlungen der Deutschen
Gesellschaft f. Rheumatologie.
D. Steinkopff Verlag Darmstadt
1972
- 42 Moll, W.: "Der Rheumabegriff in seiner
Entwicklung und Wandlung".
Therap. Ber. Bayer 38, 142, 1966
- 43 Moll, W.: Kompendium der Rheumatologie.
Verlag S. Karger, Basel, München,
Paris, London, New York, Sydney,
1972
- 44 Certel, G.W.: Chemische Bestimmung von
Steroiden im menschlichen Plasma,
52. Verlag Springer, Berlin 1962

- 45 Peterson, R.E.: The miscible pool and turnover rates of adrenocortical steroids in man.
Recent Progr. Hormone Res. 15, 231, 1959
- 46 Pohl, W.,
Tremel, R.: Plasmacortisolspiegel unter Balneo- und Depotcorticoid-Therapie.
Ztschr. f. Rheumaforschg. 31, 254-261, 1972
- 47 Porter, C.C.,
Silber, R.H.: A quantitative colour reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids.
J. Biol. Chem. 185, 201, 1950
- 48 Prezio, J.A.,
Carreon, G.,
Clerkin, E.,
Meloni, C.R.,
Kyle, L.H.,
Canary, J.J.: Influence of body composition on adrenal function in obesity.
J. Clin. Endocr. 24, 481, 1964
- 49 Raith, L.: Einführung in radioimmunologische Methoden.
Verlag Kern & Birner,
Frankfurt/Main, 1974
- 50 Schade, H.: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin.
1. Aufl., Dresden u. Leipzig 1923
- 51 Schallok, G.,
Lindner, H.: Medizin 1, 12, 1957
- 52 Schliephake, E.,
Smets, R.: Moorthherapie.
Münchner Med.Wschr. 97, 56, 1955

- 53 Schmidt-Kessen, W.: "Unspezifische Wirkungen" in der Balneo- und Klimatherapie. Ztschr. f. angew. Bäder- und Klimaheilkunde 7, 278, 1960
- 54 Schoen, R., Böni, A., Klinik der rheumatischen Erkrankungen.
Miehlke, K.: Verlag Springer, Berlin, 1970
- 55 Scholtz, H.G.: Schwefelbäder. Physik. Med. u. Rehabilitation 6, 1966
- 56 Schweikert, H.U., Biochemie, Physiologie und
Schweikert, A.R., klinische Anwendung des
Werning, C., Cortisols und der Corticoide.
Vetter, W., Schweiz. Apoth.-Zeitg. 109, 111,
Stiel, D.: 1971
- 57 Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Verlag G. Thieme, Stuttgart, 1953
- 58 Shenkin, H.A., Plasma Cortisol binding
Feldmann, W.: globulin binding levels in gastro-intestinal bleeding of stress origin. J. Clin. Endokr. 28, 15, 1968
- 59 Sitter, E.: Behandlung degenerativer und entzündlich - rheumatischer Gelenkserkrankungen. Hippokrates 26, 652, 1955
- 60 Stahl, F., Die chemische Bestimmung von
Dörner, G.: Nebennierenrinden-Steroiden und ihre Bedeutung für die medizinische Diagnostik. Ztschr. f. inn. Med. 23, 161, 1968

- 61 Stecher, R.M.: Das Problem der Vererbung bei Gelenkerkrankungen.
Documenta Rheumatologica Geigy 12, 1957
- 62 Tichy, H.: Rheumatologie heute und vor 20 Jahren.
Arch. f. Physik. Ther. 1, 1969
- 63 Tichy, H.,
Seidel, K.,
Heidelmann, G.: Lehrbuch der Rheumatologie
35-36,
V E B Verlag Volk und Gesundheit,
Berlin, 1962
- 64 Weber, C.: Über den Synacthen-Kurztest 27,
861-867, Praxis, 1969
- 65 Zimmermann, W.: Ztschr. Physiol. Chem. 289, 91,
1952

15 $\uparrow$ [mg/24Std]

Gruppe 1

Proband 1

17-KS und 17-OHCS
im 24-Std.-Urin

17-KS

17-OHCS

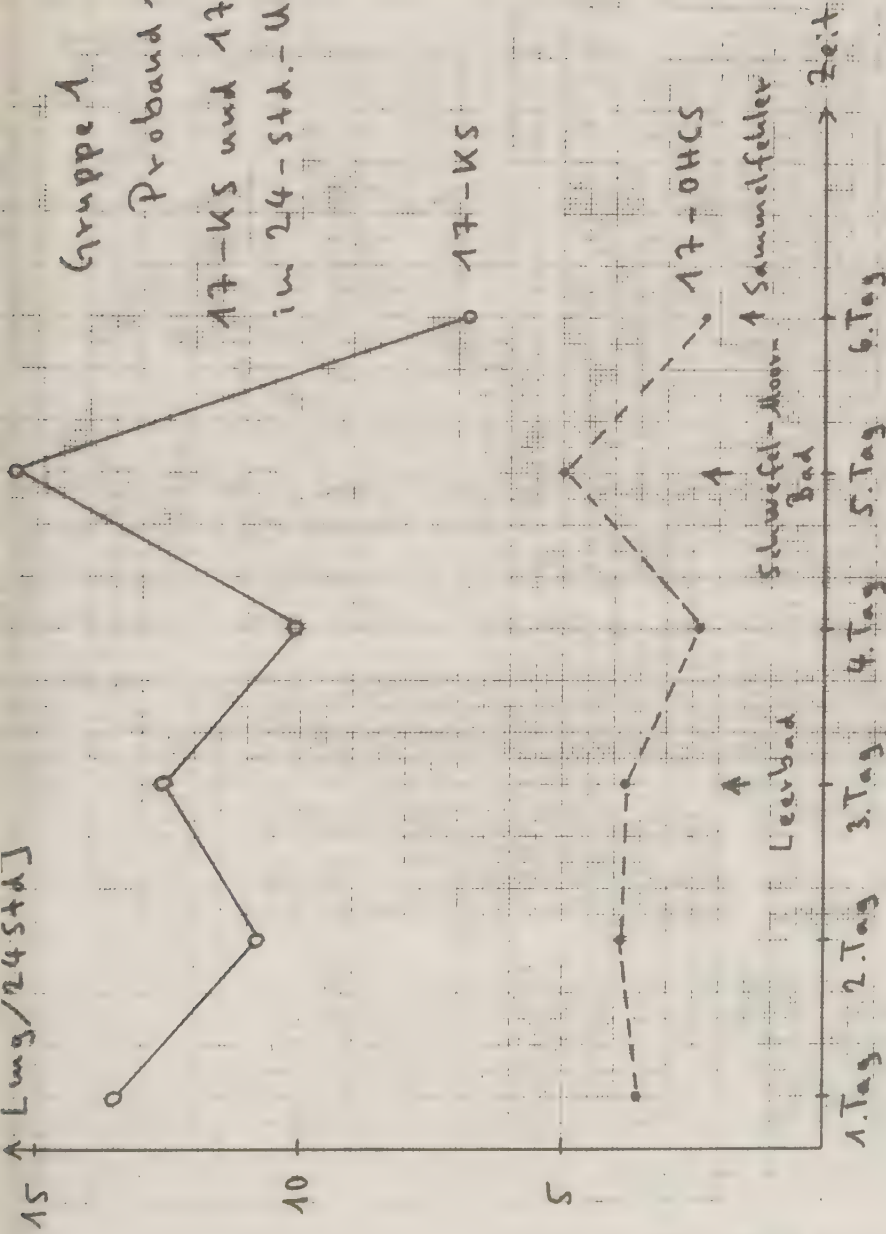
Schwefel-Moorn
Bad

Leerbad

Zeit

1.Tag 2.Tag 3.Tag 4.Tag 5.Tag 6.Tag

Abbildung 1



Plasmacortisol

↑ [µg%]

Gruppe 1

Proband 1

Plasmacortisol

Schwefel-Moor-

Badetag

Leer-

Badetag

20 Min.
1 Std.

20 Min.
1 Std.

Vor nach 1 Std. nach

Bad Bad Bad

Vor nach 1 Std. nach

Bad Bad Bad

Zeit

1.Tag 2.Tag 3.Tag 4.Tag 5.Tag 6.Tag

Abbildung 2



[mg/24std.]

Gruppe 1

Probandin 2

17-KS und 17-OHCS
im 24-Std.-Urin

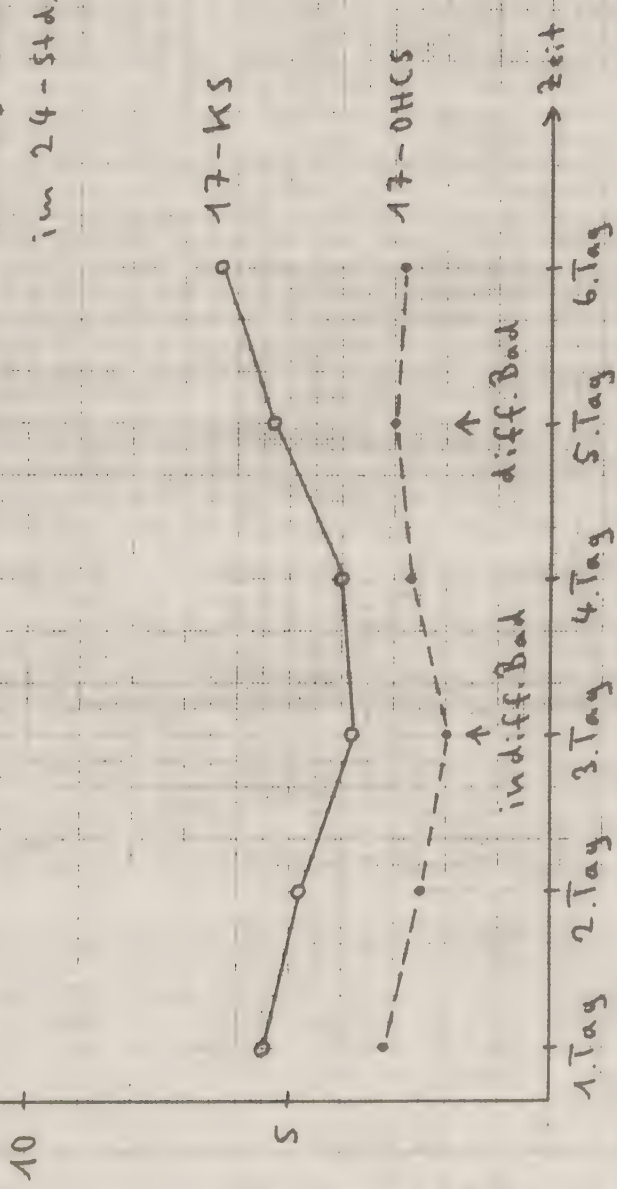


Abbildung 3

Plasmacortisol
[$\mu\text{g}\%$]

Gruppe 1
Proband 2
Plasmacortisol

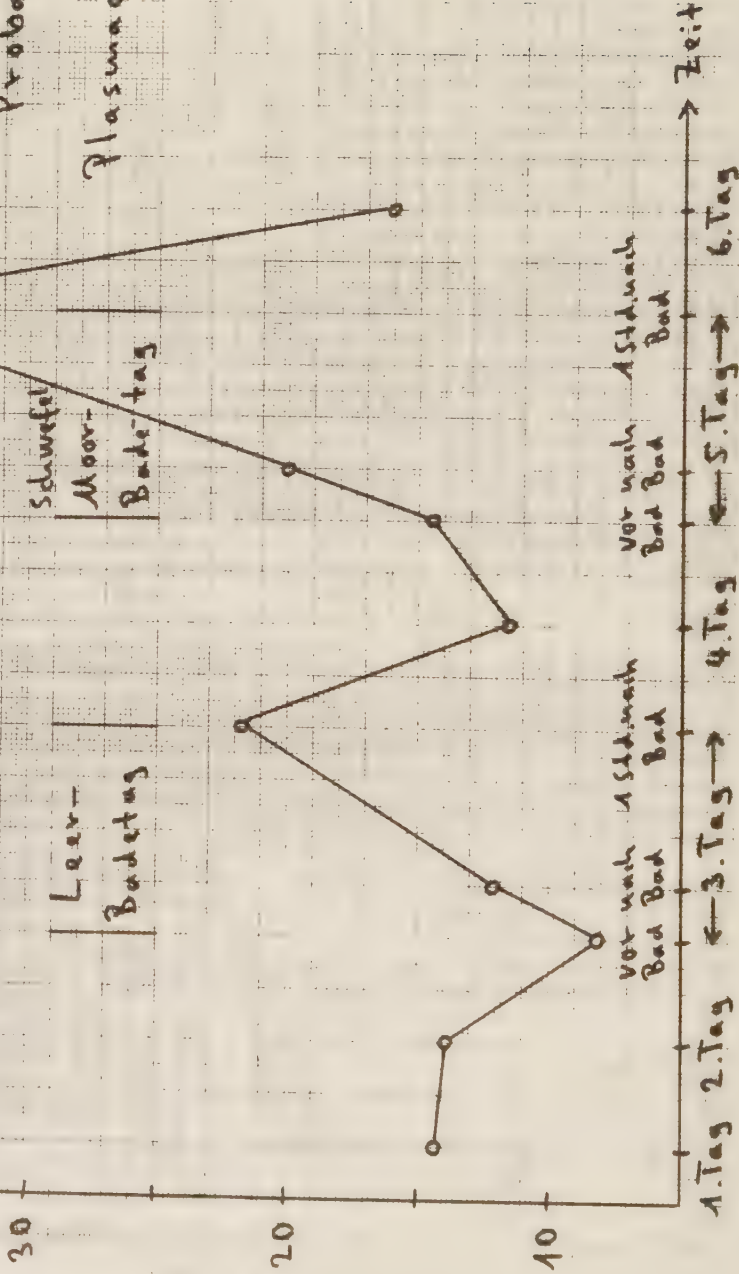


Abbildung 4

Plasmacortisol
[$\mu\text{g}\%$]

Gruppe 2

Proband 3

Plasmacortisol

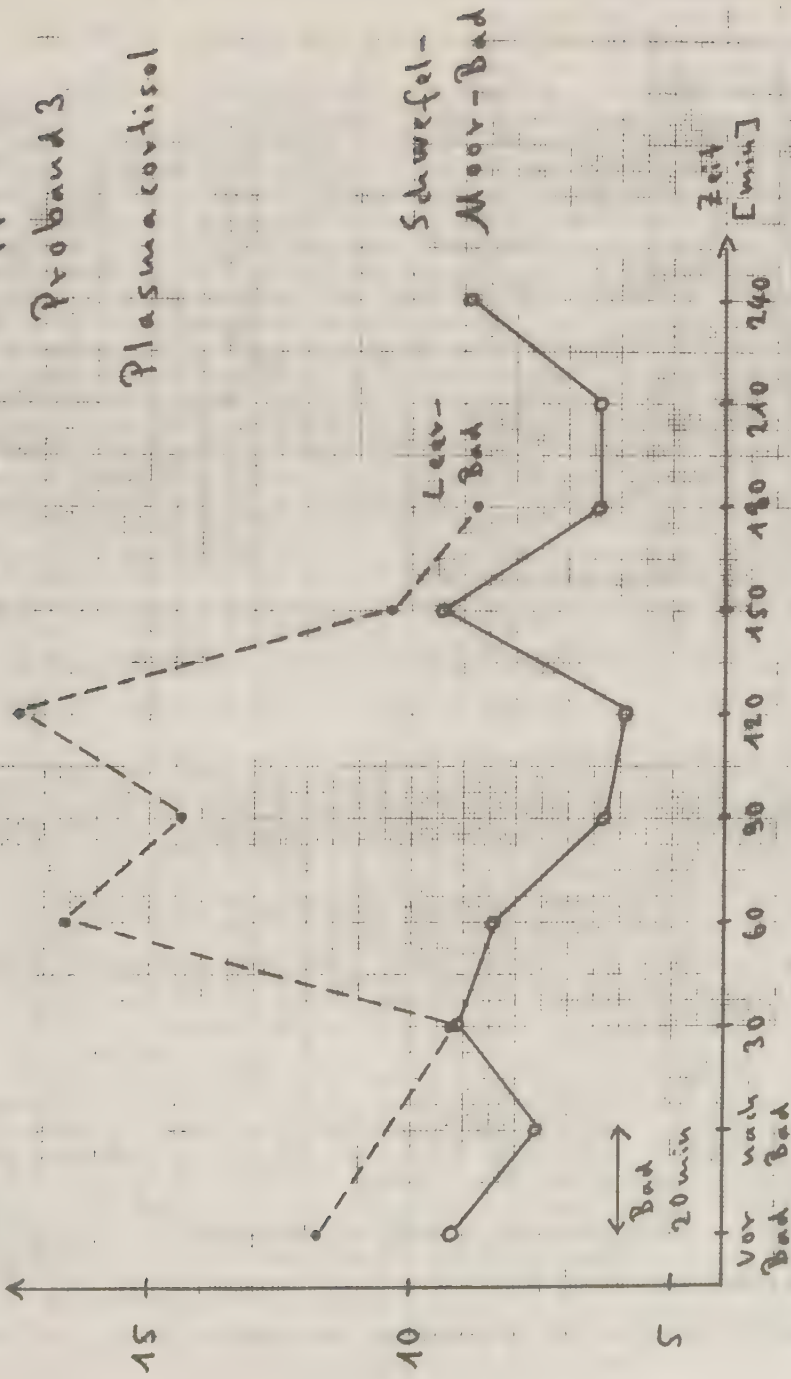


Abbildung 5

Plasmacortisol
[mg %]

Gruppe 2

Proband 4

Plasmacortisol

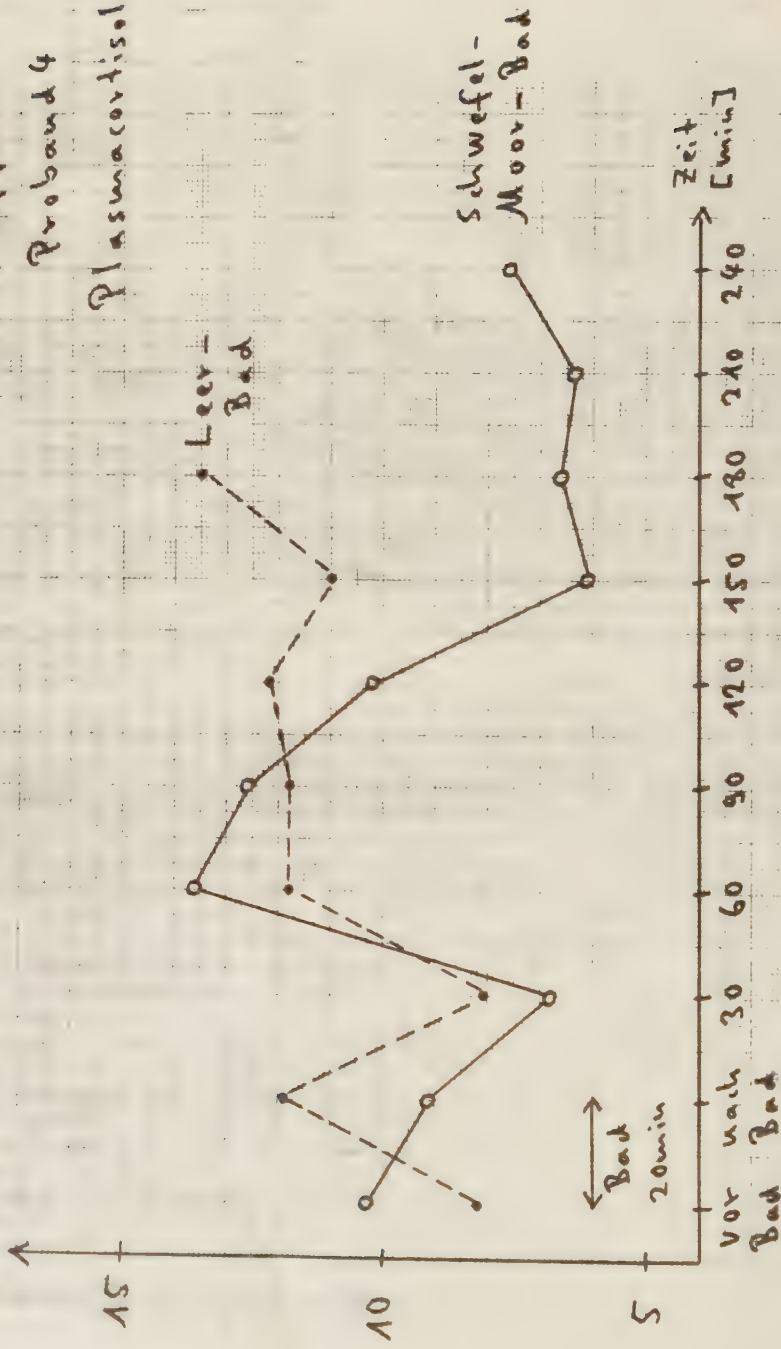


Abbildung 6

Plasma cortisol

[mg %]

Gruppe 3

Probandin S

Plasma cortisol

Zeit
[Std.]

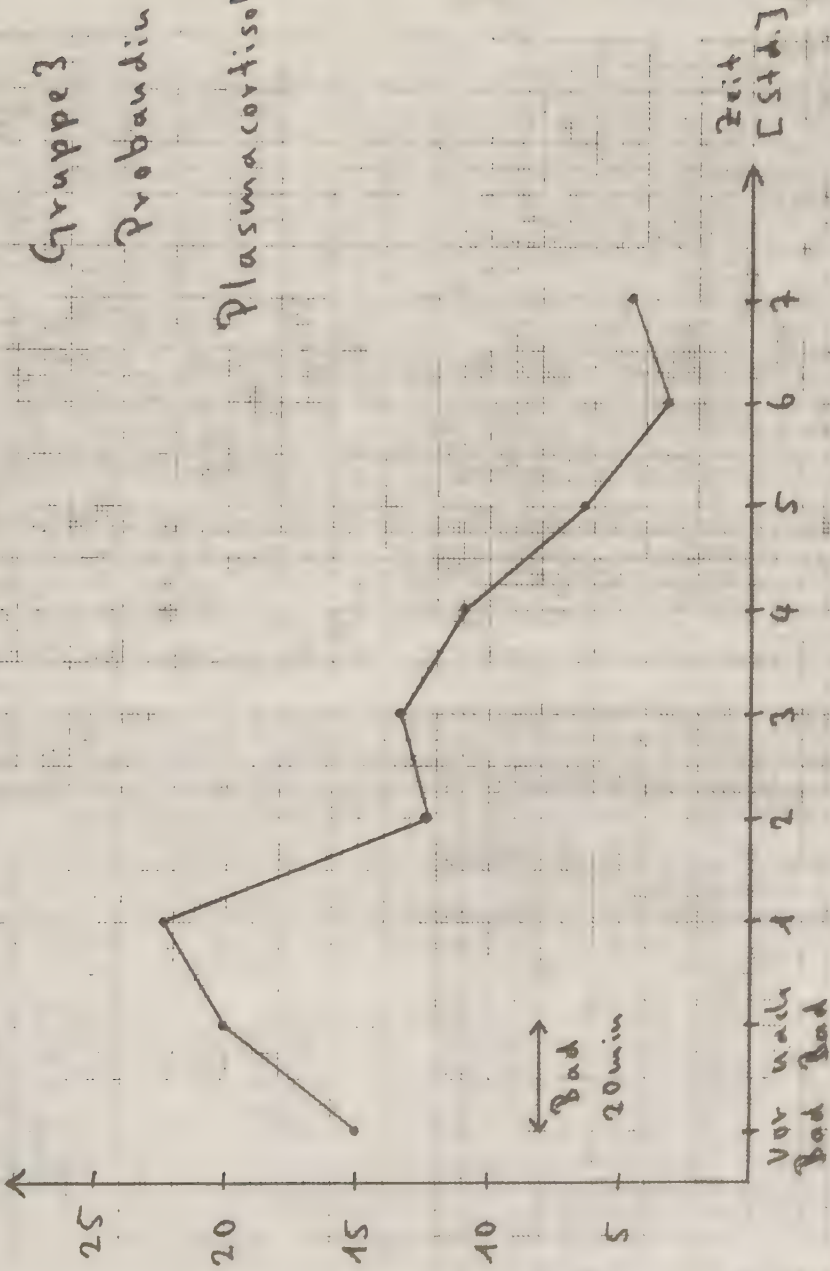


Abbildung 7

Plasunacortisol
[µg %]

Gruppe 3

Probandin 6

Plasunacortisol

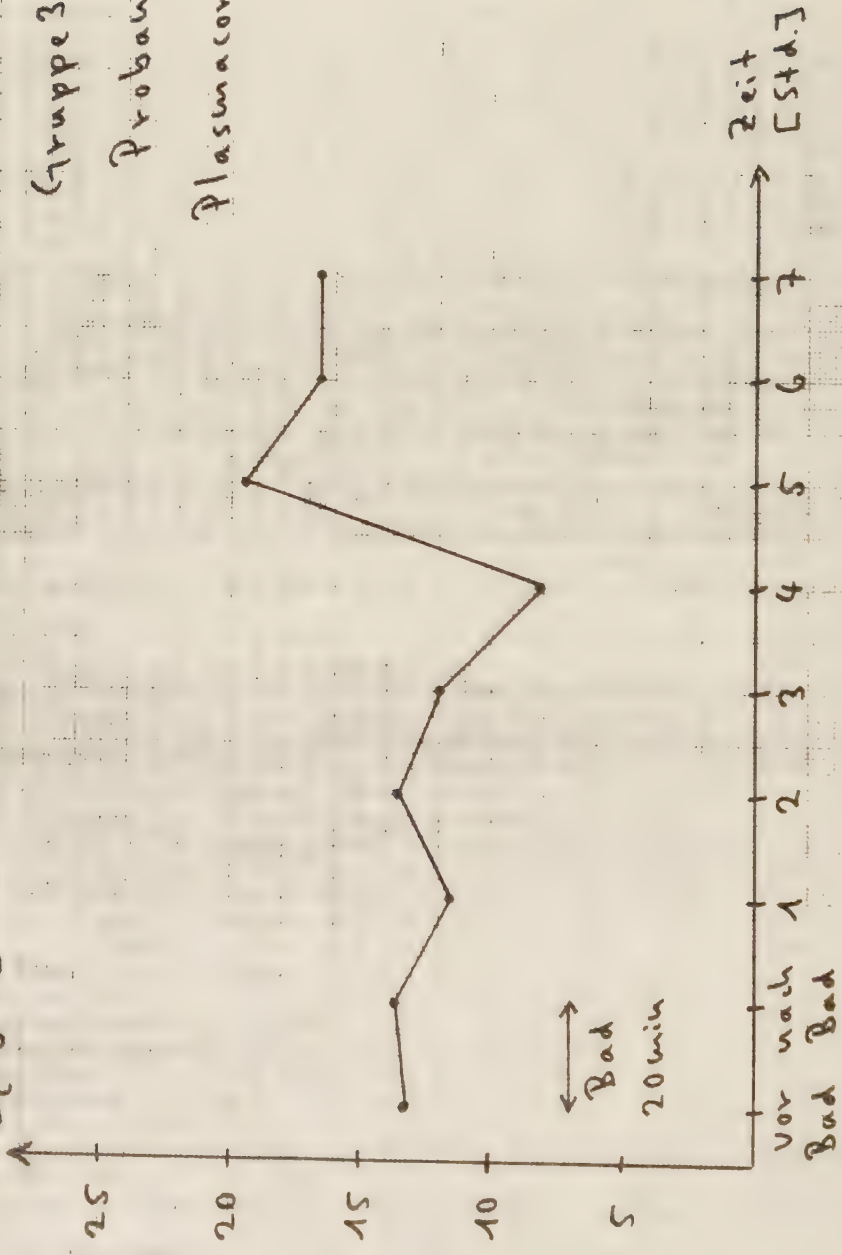


Abbildung 8

Plasmacortisol
[mg %]

Cortisoltagess-
rhythmus bei
Gesunden

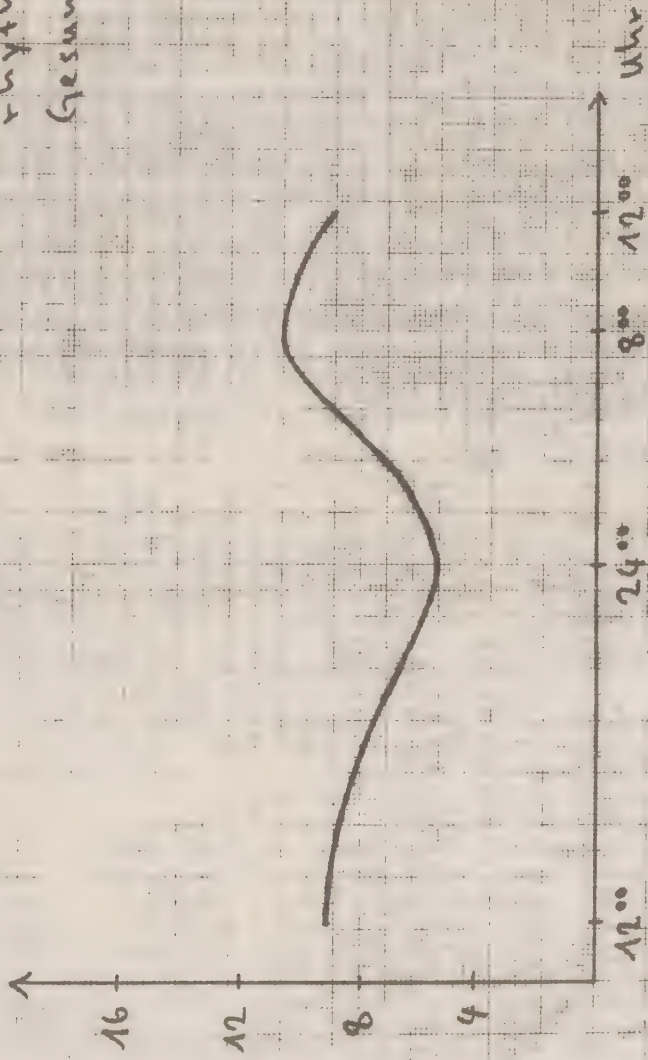


Abbildung 9 (nach Raith, 49, S. 73)

LEBENS LAUF

Am 1. Oktober 1948 wurde ich als Sohn des Verlagskaufmanns Georg Kienle und seiner Ehefrau Sophie, geb. Wernhard, in München geboren.

Von September 1955 bis Juli 1960 besuchte ich die Volksschule in München. Im September 1960 trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Asam-Gymnasium in München ein; im Juni 1969 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1969/70 an studierte ich an der Ludwig Maximilians-Universität München Medizin.

Im Sommersemester 1970 legte ich die naturwissenschaftliche und im Sommersemester 1972 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 16. Dezember 1975 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Herrn Professor Dr. K. Stuhlfauth danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und seinen Beistand bei der Lösung fachlicher wie persönlicher Fragen.

Für die lebenswürdige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, im besonderen der chemischen Bestimmungen, spreche ich Herrn Privat-Dozent Dr. L. Raith meinen besten Dank aus.

